



VNIVERSITAT  VALÈNCIA

Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1

Tesis Doctoral

Doctoranda: Giovanna Llerena García

Directores:

Dr. Enrique Ortega González

Dr. Miguel García Deltoro

Programa de Doctorado: 3139 MEDICINA

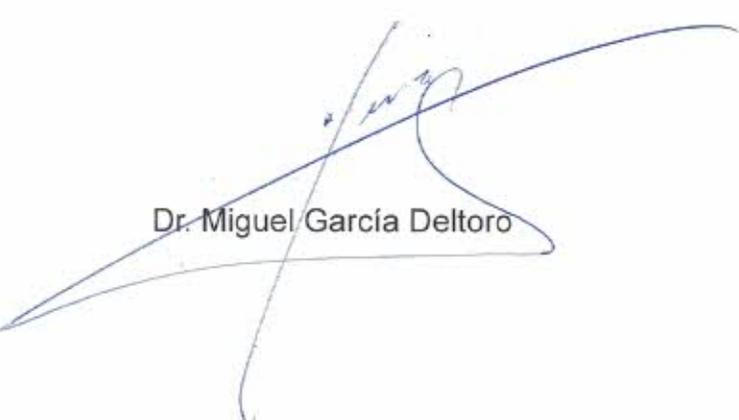
Línea de Investigación: Microbiología

Junio 2018

D. **MIGUEL GARCIA DELTORO**, Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Valencia y profesor asociado del departamento de Medicina de la Universitat de València, y D. **ENRIQUE ORTEGA GONZÁLEZ**, Director Gerente del Hospital General Universitario de Valencia y Doctor por la Universitat de València, **CERTIFICAN**:

Que la presente memoria, titulada "**EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA TRANSMITIDA Y ADQUIRIDA A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH-1**", corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por D. **GIOVANNA LLERENA GARCÍA**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste, firman el presente certificado en Valencia, a 03 de Abril de 2019.



Dr. Miguel García Deltoro



Dr. Enrique Ortega González

AGRADECIMIENTOS

A Silvio por su gran paciencia, apoyo y amor durante todo el desarrollo de la investigación. *Ohne dich hätte ich diese Arbeit niemals beenden können. Ganz herzlichen Dank amor!*

A mis padres, quienes a la distancia siempre me han brindado su confianza y apoyo incondicional. Sin vosotros nunca hubiese podido lograr todos mis sueños. Estoy eternamente agradecida con Dios y con la vida por haberme dado la fortuna de ser vuestra hija.

A mis directores de tesis, Dr. Miguel García Deltoro y Dr. Enrique Ortega González, por su ayuda durante la planificación, desarrollo, estructuración, y redacción de este trabajo. Gracias infinitas por todo el tiempo dedicado a pesar de la distancia.

A los médicos adjuntos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del CHGUV: Dra. Magda García, Dr. Emilio Ballester, Dr. Vicente Abril que directa o indirectamente han participado en la elaboración de este trabajo. Muchísimas gracias.

A Cristina Rubio por su inestimable colaboración, apoyo y compañía durante toda la recolección de datos. Muchísimas gracias.

Al Dr. Moisés Rosas por su guía y ayuda en el desarrollo del análisis estadístico y elaboración de resultados. Muchísimas gracias.

Tabla de contenido

Sumatorio de Abreviaturas	3
Introducción	5
1. Pandemia VIH/SIDA	5
1.1. <i>Epidemiología del VIH en el mundo</i>	5
1.2. <i>Epidemiología del VIH en España</i>	6
1.3. <i>Epidemiología del VIH en la Comunidad Valenciana</i>	7
2. Tratamiento antirretroviral	8
2.1. <i>Generalidades</i>	8
2.2. <i>Evolución del TAR hasta la actualidad</i>	8
2.3. <i>Carga viral, parámetro de Monitorización</i>	10
3. Fracaso del tratamiento antirretroviral	12
3.1. <i>Definiciones</i>	12
3.2. <i>Causas de fracaso del tratamiento antirretroviral</i>	12
4. Resistencia al tratamiento antirretroviral	14
4.1. <i>Desarrollo de mutaciones de resistencia</i>	14
4.2. <i>Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos y nucleótidos</i>	16
4.3. <i>Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos a nucleósidos</i>	20
4.4. <i>Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la proteasa</i>	24
4.5. <i>Otras mutaciones de resistencia</i>	27
5. Estudios de resistencia	28
5.1. <i>Estudios genotípicos</i>	28
5.1. <i>Estudios fenotípicos</i>	30
6. Prevalencia de resistencia	32
6.1. <i>Prevalencia de mutaciones de resistencia según tipo de resistencia</i>	32
6.2. <i>Prevalencia de mutaciones de resistencia según grupo de riesgo</i>	33
6.3. <i>Prevalencia de mutaciones de resistencia según tratamiento antirretroviral</i>	34
6.4. <i>Prevalencia de mutaciones de resistencia según situación inmunológica</i>	35
6.5. <i>Prevalencia de mutaciones de resistencia según subtipo ViH-1</i>	36
Justificación y objetivos	38
1. Justificación	38
2. Objetivos	41
2.1. <i>Objetivo principal</i>	41
2.2. <i>Objetivo secundario</i>	41
Metodología	42
1. Diseño general del estudio	42
2. Sujetos	42
3. Recolección de datos	43
4. Estudios genotípicos	45
5. Variables y definiciones operacionales	45
6. Análisis estadístico	46
7. Aspectos éticos	47

Resultados	48
Características demográficas	48
1. Descripción de la muestra	48
2. Tratamiento antirretroviral	51
3. Estudios genotípicos de resistencia.....	53
4. Frecuencia de mutaciones asociadas a resistencia	55
5. Frecuencia de MR de doble y triple clase	68
6. Frecuencia de MR adquirida según coformulaciones del TAR.....	70
Evolución de la frecuencia anual de MR.....	71
1. Evolución de la frecuencia anual de MR transmitida y adquirida	73
2. Evolución de la frecuencia anual de MR según grupo de riesgo	75
3. Evolución de la frecuencia anual de MR según TAR	78
4. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones según situación inmunológica	82
5. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones según el subtipo VIH-1	86
Discusión.....	88
Conclusiones	95
Bibliografía.....	97
Anexos	105
Anexo 1. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	105
Anexo 2. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del CHGUV.....	109
Anexo 3. Modelo de consentimiento informado	112

Sumatorio de Abreviaturas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
APV	Amprenavir
ARN	Ácido ribonucleico
AZT	Zidovudina
CV	Carga viral
D4T	Estavudina
DDC	Zalcitabina
DDI	Didanosina
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabina
HSH	Hombres que tienen sexo con otros hombres
HTX	Heterosexuales
IDV	Indinavir
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
ITINN	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
ITIAN	Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa
LPV	Lopinavir
MR	Mutaciones asociadas a resistencia
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
RTV	Ritonavir
RTG	Raltegravir

SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SQV	Saquinavir
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

Introducción

1. Pandemia VIH/SIDA

1.1. Epidemiología del VIH en el mundo

La aparición en 1981 de casos de *Pneumocystis jirovecii* y sarcoma de Kaposi en jóvenes que tenían sexo con hombres (HSH), sin ninguna patología asociada que las explicara, fue el inicio oficial de la actual pandemia que más tarde se denominaría Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (1,2).

Las posteriores investigaciones de estudios epidemiológicos y virológicos determinaron que en humanos el SIDA está causado por 2 lentivirus, los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2). Se confirmaron sus posibilidades de transmisión por vía percutánea, perinatal y sexual, siendo esta última la vía principal de transmisión que causa la pandemia (3).

Las dimensiones de esta pandemia han llegado a ser extraordinarias, y así, en Diciembre de 2000, ya había más de 36 millones de personas afectadas con un total de más de 21 millones de fallecidos (4). Actualmente, tras los logros asombrosos de los últimos 15 años y según los últimos datos del Programa de VIH/SIDA de las Naciones Unidas (UNAIDS), que cubre 160 países hasta el año 2016, existen 36.7 millones de personas que viven con el VIH, 2.1 millones de nuevas infecciones por año, de las cuales 17 millones se encuentran en tratamiento antirretroviral (TAR). Aún existen 1.1 millones de muertes relacionadas con el SIDA (5).

La situación más grave se concentra al sur y oriente de África, donde a fecha del año 2015, se estima un promedio de 19 millones de infectados con 960 000 nuevas infecciones por año y 470 000 muertes relacionadas con el SIDA. En

América Latina y el Caribe, un promedio de 2 millones de infectados con 100 000 nuevas infecciones por año y 50 000 muertes. En Asia y el Pacífico, por su parte, 5.1 millones de infectados con 300 000 nuevas infecciones por año y 180 000 muertes. Finalmente, en Europa central, occidental y Norte América se estima un promedio de 2.4 millones de infectados con 91 000 nuevas infecciones por año y 22 000 muertes relacionadas con el SIDA (5).

1.2. Epidemiología del VIH en España

En España se desconoce a ciencia cierta cuál es la prevalencia real del VIH (4). Si se tiene datos firmes de los casos declarados de SIDA desde el comienzo de la pandemia. Afortunadamente, en el año 2009 se empieza en algunas comunidades autónomas a declarar los casos de infección VIH, en el año 2015 se notificaron 3428 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 9,44/100 000 habitantes (6). Actualmente la tasa global de nuevos diagnósticos de VIH en España está en niveles similares a los de otros países de la Región Europea según la Organización Mundial de Salud (OMS). Sin embargo, aunque la mejora respecto a décadas pasadas es indudable, la tasa es superior a la media de la Unión Europea y de los países de Europa Occidental, 6.3/100 000 habitantes (7).

Los nuevos diagnósticos en España se observan sobre todo en hombres, 85,9% con una mediana de edad de 36 años. La transmisión en HSH es la más frecuente con un 53,6%, seguida de heterosexuales (HTX) en 25,4%, y menos frecuentemente, en usuarios de droga por vía parenteral (UDVP) con 2,8%. En consonancia con el aumento de población inmigrante que ocurrió en España, las personas de otros países suponen casi un tercio (30,3%) de los nuevos diagnósticos de VIH, aunque parece que su repercusión en las cifras totales, es descendente en los últimos años (6).

Un aspecto muy importante, es que casi la mitad (46,5%) de los nuevos casos presentaron un diagnóstico tardío. Durante el periodo 2009-2015 el diagnóstico tardío no ha disminuido ni globalmente, ni según modo de transmisión. Las cifras en HSH son menores que en HTX y en UDVP. La tendencia de las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en dicho periodo varía según el modo de transmisión. La tendencia es descendente en UDVP y también en la transmisión HTX, mientras se mantiene estable en los HSH, tanto en los españoles como en inmigrantes. Como resultado de todo ello las tasas globales se mantienen estables. Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 85720 casos de SIDA. Tras casi dos décadas de tratamiento antirretroviral eficaz la reducción de la incidencia de SIDA en España ha sido enorme. No obstante, este descenso inicialmente espectacular, se ha ido ralentizado en los últimos años (6).

1.3. Epidemiología del VIH en la Comunidad Valenciana

En nuestra Comunidad, el número de casos acumulados de pacientes con SIDA desde el inicio de los registros hasta junio 2017 ha sido de 6.561 casos. Por su parte, el número de pacientes con nuevos diagnósticos de VIH desde el año 2012 al 2015 es ya de 1481 (8).

2. Tratamiento antirretroviral

2.1 Generalidades

Desde la introducción del TAR a mediados de los años 80 hasta la actualidad, el desarrollo de nuevos fármacos ha sido constante y progresivo. Hasta la fecha tenemos un total de 28 fármacos autorizados en Europa, formados por 19 principios activos (9). Dicho desarrollo nos ha brindado terapias antirretrovirales de gran actividad, contribuyendo a frenar la tasa de mortalidad por el VIH-1.

Lamentablemente, cuando los pacientes infectados por el VIH-1 reciben dosis sub-óptimas o tienen una adherencia incompleta al TAR, se seleccionan variantes virales resistentes con mutaciones en los genes diana del fármaco, debido a una ventaja adaptativa, la variabilidad genética, que determina su gran heterogeneidad motivada por varios factores virales y celulares intrínsecos, generando una replicación mantenida de las mismas (10). La presión selectiva ejercida por el TAR o el propio sistema inmune actúa sobre la compleja estructura poblacional del VIH-1, modulando el fitness viral, suponiendo una desventaja para aquellas variantes virales con elevada susceptibilidad a los fármacos, favoreciendo así la selección de variantes resistentes (11).

2.2. Evolución del TAR hasta la actualidad

Actualmente los fármacos autorizados en Europa se pueden dividir en 4 familias: 1. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (con dos subfamilias; los Análogos de Nucleósidos (ITIAN) y los No-Análogos de Nucleósidos (ITINN); 2. Inhibidores de Proteasa (IP); 3. Inhibidores del CCR5 y 4. Inhibidores de la Integrasa (INI).

Desde el conocimiento de la infección por el VIH, hemos asistido a infinidad de cambios en el manejo terapéutico de la enfermedad, a medida que se han desarrollado nuevos fármacos. Inicialmente sólo existía la Zidovudina (AZT), posteriormente se inicia la aparición progresiva de nuevos fármacos. Primero se utilizaban en monoterapia los ITIAN: AZT, Didanosina (ddl), Zalcitabina (ddC), Estavudina (d4T) y Lamivudina (3TC). Posteriormente estos mismos fármacos en combinaciones de biterapia.

El uso de TAR basado en combinaciones con IP comenzó en 1995 con el Saquinavir (SQV), en el denominado tratamiento triple combinado (combinación de un IP y dos ITIAN), además casi simultáneamente aparecen otras dos opciones de IP: Ritonavir (RTV) e Indinavir (IDV). Posteriormente también Nelfinavir (NFV).

A partir de 1997 se introduce el primer ITINN, Nevirapina (NVP). También la primera combinación de dos antirretrovirales en una sola cápsula, AZT/3TC (Combivir®). En 1998 un nuevo ITIAN, Abacavir (ABC), y un segundo ITINN, Efavirenz (EFV).

A partir del año 2000 ocurre uno de los primeros pasos por una parte hacia la simplificación, y por otra al aumento de eficacia, con la utilización de pequeñas dosis de RTV como potenciador de otros IP. Aparece la combinación Lopinavir (LPV)/RTV (Kaletra®). Posteriormente se desarrollan otros IP potenciados con una dosis baja de RTV: Atazanavir (ATV), Fosamprenavir (FPV) y Tipranavir (TPV). Además, aparecen nuevas coformulaciones como ABC/AZT/3TC (Trizivir®), posteriormente se aprueba la Emtricitabina (FTC) y se desarrollan nuevas coformulaciones como TDF/FTC (Truvada®) y ABC/3TC (Kivexa®). Estas dos últimas, las más utilizadas hasta prácticamente la actualidad.

En el 2006, se aprueba el Darunavir (DRV) y aparece en el mercado un comprimido que incluye una terapia completa que puede tomarse una sola vez al día EFV/FTC/TDF (Atripla®), En el 2007-2008 se introducen nuevas familias de

fármacos como los inhibidores de los correceptores CCR5 y los inhibidores de la integrasa (INI).

Hoy en día tenemos novedosas opciones terapéuticas, que incluyen nuevos INI: Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG), Raltegravir (RAL). Alguno de ellos (DTG y EVG), combinados en nuevas coformulaciones en comprimidos únicos administrados una sola vez al día, aportando una tremenda eficacia en suprimir la carga viral.

Actualmente las guías a nivel internacional (12) y las guías españolas recomiendan al inicio del tratamiento una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN y un INI (13).

En resumen, el objetivo común de cualquier pauta terapéutica óptima es el uso de combinaciones con fármacos potentes y sin resistencias cruzadas, para conseguir la máxima supresión de la replicación viral, reduciendo el riesgo de selección de variantes resistentes, evitando efectos adversos, y logrando simplificar las dosis (4).

2.3. Carga viral, parámetro de Monitorización

La carga viral (CV) o viremia plasmática, se ha de determinar en la valoración inicial del paciente y antes del comienzo del TAR, y posteriormente, cada 3-6 meses. En pacientes clínicamente estables con CV repetidamente suprimida y cifras elevadas de linfocitos CD4+, este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses (13). La CV no debe determinarse durante o hasta después de 4 semanas de haber padecido cualquier infección intercurrente o tras una vacunación, ya que pueden producir un aumento de la misma de forma transitoria y engañosa (4).

A los 3 meses de iniciar el TAR, la CV puede discriminar bien a los pacientes que se encuentran en bajo o alto riesgo de desarrollar fracaso virológico. La presencia de CV >10,000 copias/ml a los 3 meses es un punto de corte para determinar qué individuos presentan un alto riesgo de no responder al TAR, donde sería necesario valorar una intervención (14).

Se debe considerar significativo un aumento o un descenso de la CV en 3 veces ó 0.5 log. Asimismo, con respecto a los linfocitos CD4+, es valorable una diferencia de más del 30% respecto al valor basal del número absoluto de células, o del 3% respecto al porcentaje de las mismas (4).

Con seguridad, tras estabilización de la primoinfección entre 6 a 9 meses de haber iniciado el TAR, se puede predecir el desarrollo y respuesta virológica de la enfermedad (4,15,16). Es por ello que el primer régimen de TAR debe ofrecer la mejor oportunidad de respuesta virológica, para así minimizar el desarrollo de resistencias (14).

La determinación de la CV se efectúa sobre todo utilizando técnicas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Hoy en día existen diferentes técnicas. Lamentablemente la concordancia entre dichas técnicas es mayor cuando la detectabilidad se define sobre 200 copias/ml que sobre 50 copias/ml (17). Sin duda, la técnica más extendida y estandarizada actualmente es Amplicor® que tiene una detección límite de 200 copias/ml y un ensayo ultrasensible que detecta virus ya sobre 20 copias/ml. El límite de detección mayor es de 10 000 000 copias/ml. Al principio, esta prueba solo detectaba al subtipo B, actualmente detecta sin problemas varios genotipos: A, B, C, D, E y G.

3. Fracaso del tratamiento antirretroviral

3.1 Definiciones

Según el último documento de consenso de GeSIDA (actualización Enero 2018) se definen los siguientes términos (13):

- Fracaso virológico (FV): dos determinaciones consecutivas de CV >50 copias/ml, transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR.
- Repuntes virológicos transitorios aislados (“blips”): valores de CV detectables entre 50 y 200 copias/ml o incluso más elevadas, con valores de CV previa y posterior <50 copias/ml.
- Fracaso inmunológico: incapacidad de obtener un recuento adecuado de linfocitos CD4+ (>200 células/□l) a pesar de mantener una CVP <50 copias/mL.

3.2. Causas de fracaso del tratamiento antirretroviral

El fracaso del TAR puede ocurrir por diferentes razones y puede estar asociado a factores relacionados con el paciente o con el fármaco (13,18).

Los factores dependientes del paciente incluyen:

- Niveles altos de CV pretratamiento o basal.
- Niveles bajos de linfocitos CD4+ pretratamiento o nadir.
- Comorbilidad que pueda afectar la adherencia (UDVP, enfermedad psiquiátrica, trastornos neurocognitivos, etc.).
- Presencia de mutaciones de resistencia (MR) transmitidas o adquiridas
- Fracaso terapéutico previo.

- Adherencia incompleta a la medicación o faltas a los controles clínicos.
- Interrupción o acceso intermitente al TAR.

Los factores dependientes del fármaco incluyen:

- Efectos adversos a la medicación.
- Farmacocinética subóptima (absorción variable, metabolismo o posibilidad de penetración en los reservorios).
- Potencia virológica subóptima.
- Menor eficacia debido a exposición previa a regímenes subóptimos (monoterapia funcional).
- Requerimientos alimenticios.
- Número elevado de comprimidos y/o frecuencia de las dosis.
- Interacciones farmacológicas desfavorables con medicaciones concomitantes.
- Errores de prescripción.
- Coste y accesibilidad económica a los fármacos.

4. Resistencia al tratamiento antirretroviral

4.1 Desarrollo de mutaciones de resistencia

El desarrollo de combinaciones de TAR suficientemente potentes para prevenir la emergencia de resistencia ha sido indispensable para el desarrollo de un TAR exitoso. Sin embargo, la adquisición y transmisión de resistencia amenaza el éxito del TAR. Los pacientes que adquieren o se infectan primariamente de virus resistentes tienen menos opciones terapéuticas y tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, particularmente en países en desarrollo donde las opciones de TAR son limitadas (19).

El VIH-1 es un virus altamente variable, que muta y se recombina a una frecuencia muy elevada, resultando en una pronunciada diversidad viral intra e interindividual, acumulando aproximadamente un nucleótido mutado por ciclo de replicación y haciendo posible que, al menos una única mutación en cualquier posición del genoma pueda aparecer diariamente (19,20). Se estima que la replicación viral del VIH es del orden de 10^{10} viriones por día en pacientes no tratados, resultando en innumerables variantes de virus, llamadas cuasiespecies. Así pues, la habilidad del VIH-1 de generar nuevas variantes permite al virus evadir al sistema inmune y albergar MR a diario (4,20,21).

Hoy en día, se conocen más de 200 mutaciones asociadas a la resistencia a fármacos pertenecientes a las diferentes clases de antirretrovirales autorizados (22). Existen diversos estudios a nivel mundial que han estudiado la prevalencia y/o incidencia de dichas mutaciones en diversas poblaciones (10,22,23), incluyendo estudios en España (24–27). Según su forma de adquisición, existen dos tipos: resistencia transmitida y resistencia adquirida.

Se define como resistencia transmitida, aquella que se presenta en pacientes que no han recibido aún TAR, debido a la adquisición de un virus que posee MR,

se seleccionan de forma temprana y son claves en la disminución de la sensibilidad de los fármacos. Se entiende por resistencia secundaria o adquirida, la que surge bajo presión selectiva en el paciente que lleva TAR (28).

Las MR a IP que aparecen durante el TAR se pueden clasificar también en mutaciones primarias o mayores, o secundarias o menores. Las mutaciones primarias son mutaciones no polimórficas que son seleccionadas primero en presencia de los fármacos, y que reducen sustancialmente la susceptibilidad a los fármacos. Las mutaciones menores generalmente emergen después de las mayores, y no tienen un efecto sustancial en el fenotipo, pudiendo mejorar la replicación de los virus que contienen mutaciones mayores (29).

La presencia de resistencia antes de iniciar el TAR es predictor independiente de la respuesta virológica al tratamiento (22). Se asume que quienes transmiten los virus resistentes son principalmente pacientes tratados que presentan fracaso virológico (30). Aún se sabe poco sobre si las resistencias transmitidas persisten sin la presión selectiva ejercida por el TAR, poniendo en peligro potencial la eficacia del TAR a largo plazo (31), ya que se acumulan en el genoma viral cuando ya existe una o más mutaciones primarias, teniendo en general un efecto limitado en la resistencia y siendo su papel fundamental el de mejorar la replicación del virus.

La transmisión del VIH-1 depende fuertemente de los niveles plasmáticos de viremia. Actualmente el TAR reduce más eficazmente los niveles de viremia y la transmisibilidad del VIH-1 comparado con el TAR utilizado anteriormente (30), sugiriendo una menor presencia y transmisión de resistencias (24). Es importante resaltar que muchas de las mutaciones existentes a lo largo de los años, tanto adquiridas como transmitidas, han aparecido debido a los regímenes terapéuticos subóptimos que teníamos disponibles desde que se inició la pandemia por VIH-1.

Las variantes virales resistentes se relacionan con las sustituciones de aminoácidos de la proteasa y la transcriptasa inversa del VIH, que se producen por mutaciones en los genes víricos. Cada mutación se tipifica con dos letras y un número. Las letras son los aminoácidos según su símbolo internacional (tabla 1), el primero es el que debería de existir en la secuencia del virus salvaje y el segundo es el sustituto que confiere la resistencia. El número es la posición del codón correspondiente. Las variantes de VIH resultantes pueden no ser reconocidas por los anticuerpos y los linfocitos T citotóxicos (4).

Tabla 1. Símbolos de los aminoácidos

Aminoácidos	Símbolos	Aminoácidos	Símbolos
Alanina (Ala)	A	Isoleucina (Ile)	I
Arginina (Arg)	R	Leucina (Leu)	L
Asparagina (Asn)	N	Lisina (Lys)	K
Acido aspártico (Asp)	D	Metionina (Met)	M
Asn + Asp	B	Fenilalanina (Phe)	F
Cisteina (Cys)	C	Prolina (Pro)	P
Glutamina (Gln)	Q	Serina (Ser)	S
Acido glutámico (Glu)	E	Treonina (Thr)	T
Gln + Glu	Z	Triptófano (Trp)	W
Glicocola	G	Tirosina (Tyr)	Y
Histidina (His)	H	Valina (Val)	V

4.2. Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos y nucleótidos

Los ITIAN son inhibidores competitivos de desoxinucleósidos trifosfato endógenos que se incorporan al centro activo de la transcriptasa inversa, bloqueando su entrada e inhibiendo así la elongación de la cadena DNA

emergente (11). Los ITIAN son pro-drogas que deben convertirse en su forma trifosfato a través de las enzimas celulares del huésped. La cinética de fosforilación de los ITIAN, que varía ampliamente entre diferentes tipos de células, complica la determinación *in vitro* de la potencia que puede llegar a tener *in vivo* ITIAN. La cinética de la fosforilación de los ITIAN, es también responsable de los dinámicos rangos de susceptibilidad *in vivo* altamente variables (19).

Las mutaciones en este grupo actúan a través de 2 mecanismos: (a) mutaciones discriminatorias que permiten que la transcriptasa inversa distinga entre ITIAN y los desoxinucleósidos trifosfato endógenos, interfiriendo con la capacidad de la transcriptasa inversa para incorporar derivados fosforilados de los ITIAN (M184V); y (b) mutaciones que facilitan la escisión fosforolítica de un ITIAN-trifosfato que ha sido añadido a la cadena DNA creciente, como sucede con las MR contra análogos de Timidina (TAM), llamadas así porque están seleccionadas sobre todo por los análogos de timidina, AZT y D4T. Altos niveles de resistencia a estos fármacos sólo se alcanzan tras la acumulación de múltiples mutaciones (11,19).

En la tabla 2 se representa gráficamente las mutaciones seleccionadas por los ITIAN actualmente disponibles.

La mutación M184V es característica de la resistencia del VIH, presenta un nivel de resistencia elevado a 3TC y FTC, y bajo a ABC y ddI. La M184V por sí sola no parece estar asociada a menor respuesta virológica con ABC *in vivo*; sin embargo su asociación a otras TAM, aumenta la resistencia a ABC (29). Además, la M184V no es una contraindicación para continuar el tratamiento con 3TC o FTC, ya que puede aumentar la susceptibilidad a AZT, d4T y TDF, y estar asociada a una reducción de la replicación del VIH-1 clínicamente significativa. En combinación con K101E o E138K, M184I reduce sinérgicamente la susceptibilidad a RPV (32).

La mutación K65R causa resistencia media/alta a TDF, ddl, ABC y d4T y baja/media a 3TC y FTC. Aumenta la susceptibilidad a AZT (32). Las variantes K65E/N son descritas cada vez más en pacientes con fracaso virológico al tratamiento con TDF, d4T o ddl. La presencia de TAM o tratamiento combinado con AZT previene la aparición de K65R en presencia de TDF, por presentar un antagonismo fenotípico bidireccional (29).

El complejo Q151M es un grupo de mutaciones que suele conferir un nivel de resistencia elevado a muchos análogos de nucleósidos, pero bajo a 3TC y TDF. Es una mutación relativamente poco frecuente. La Q151M es la mutación más importante del complejo. Otras mutaciones en este complejo son: A62V, V75I, F77L y F116Y, las cuales aisladamente no reflejan multirresistencia (29).

El complejo de inserción 69 consiste en una sustitución en el codón 69 (típicamente T69S) y una inserción de 2 o más aminoácidos (S-S, S-A, S-G, etc.). Este complejo está asociado a resistencia a todos los ITIAN actualmente aprobados cuando se presentan con 1 o más TAM en los codones 41, 210 o 215. Algunos otros cambios del aminoácido treonina (T) del virus salvaje por aminoácidos en el codón 69 sin una inserción (T69D/G/N/S/A/I/E) pueden estar asociados a resistencia amplia a ITIAN (29).

Las TAM se producen como consecuencia de una acumulación gradual de hasta 6 mutaciones específicas en la transcriptasa inversa. Los virus desarrollan resistencia fenotípica a los análogos de la timidina a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o por acumulación de al menos cuatro de las seis mutaciones, confiriendo una menor susceptibilidad a todos los ITIAN. Estas mutaciones no provocan resistencia cruzada de alto nivel a cualquiera de los otros ITIAN, lo que permite el uso posterior de los fármacos restantes de la misma familia (32); sin embargo el grado de resistencia cruzada depende en la mutación específica y el número de mutaciones involucradas. Las TAM no afectan la susceptibilidad a 3TC y FTC (29).

Tabla 2. Mutaciones de resistencia a ITIAN ¹

Complejo de inserción 69 (afecta a todos los ITIAN aprobados por la FDA)									
Multi-R ²	M	A	A	K		L	T	K	
	41	62	69	70		210	215	219	
	L	V	Ins	R		W	Y/F	Q/E	
Complejo 151 (afecta a todos los ITIAN aprobados por la FDA, excepto TDF)									
Multi-R ²		A		V	F	F	Q		
		62		75	77	116	151		
		V		I	L	Y	M		
TAM (afecta a todos los ITIAN aprobados por la FDA, excepto 3TC o FTC)									
Multi-R ²	M		D	K		L	T	K	
	41		67	70		210	215	219	
	L		N	R		W	Y/F	Q/E	
ABC			K		L	Y	M		
			65		74	115	184		
			R		V	F	V		
			E						
			N						
ddl			K		L				
			65		74				
			R		V				
			E						
			N						
FTC			K				M		
			65				184		
			R				V/I		
			E						
			N						
3TC			K				M		
			65				184		
			R				V/I		
			E						
			N						
D4T	M		K	D	K		L	T	K
	41		65	67	70		210	215	219
	L		R	N	R		W	Y/F	Q/E
			E						
			N						
TDF			K		K				
			65		70				
			R		R				
			E						
			N						
ZDV	M		D	K			L	T	K
	41		67	70			210	215	219
	L		N	R			W	Y/F	Q/E

1. Adaptada de *International Antiviral Society (IAS)* (33), 2. Multi-R: Multirresistencia

4.3. Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos a nucleósidos

Los ITINN inhiben alostéricamente a la transcriptasa inversa uniéndose a un bolsillo hidrofóbico cercano, pero no contiguo, al sitio activo de la transcriptasa inversa, actuando como inhibidores no competitivos, dificultando la movilidad de la transcriptasa inversa y bloqueando su polimerización. Casi todos las MR a ITINN están dentro o adyacentes a este bolsillo de enlace de los ITINN (11,19).

Los ITINN tienen una baja barrera genética para generar resistencia. Altos niveles de resistencia a NVP generalmente requieren tan solo una mutación, niveles elevados de resistencia a EFV generalmente requieren una a dos mutaciones, y altos niveles de resistencia a Etravirina (ETR) requieren al menos dos mutaciones. Hasta la actualidad, la barrera genética de resistencia parece ser más baja para el último ITINN aprobado del grupo, la Rilpivirina (RPV), que sobre todo para ETR a pesar de tener una estructura química similar. Existe un alto nivel de resistencia cruzada para los ITINN a través de dos mecanismos: (a) La mayoría de MR a ITINN reduce la susceptibilidad a dos o más ITINN, y (b) la baja barrera genética de los ITINN hacen posible que múltiples linajes resistentes emerjan *in vivo* independientemente, incluso si no todos ellos son detectados por pruebas de resistencia genotípica estándar (19).

Más de 40 mutaciones de la transcriptasa inversa están asociadas a resistencia a ITINN incluyendo mutaciones mayores primarias y secundarias, mutaciones menores no polimórficas y mutaciones accesorias polimórficas (32,33). En la tabla 3 se representa gráficamente las mutaciones seleccionadas por los ITINN actualmente disponibles (33).

La mutación no polimórfica L100I ocurre usualmente en combinación con K103N. En este contexto ocasiona resistencia de alto nivel a NVP y EFV y resistencia media a ETR. La mutación no polimórfica K101P causa nivel de

resistencia alto a NVP, EFV, RPV y nivel medio a ETR. K101E causa resistencia media a NVP y baja a EFV, ETR y RPV; junto con la M184I reduce hasta 5 veces la susceptibilidad a RPV.

La mutación no polimórfica K103N causa nivel de resistencia elevado a NVP y EFV. K103S causa nivel de resistencia medio a alto a NVP y bajo a medio a EFV.

La mutación no polimórfica E138K es seleccionada en una gran proporción de pacientes que reciben RPV. Por sí sola causa bajo nivel de resistencia a RPV (2 a 3 veces menor susceptibilidad). Sin embargo, en combinación con la mutación de resistencia a ITIAN M184I, es suficiente para causar fracaso virológico en regímenes que contienen RPV.

La mutación no polimórfica V179F es frecuentemente seleccionada en pacientes que reciben ETR. Casi siempre ocurre en combinación con Y181C. Por sí sola tiene muy poco efecto en la susceptibilidad a los ITINN, pero en combinación con Y181C está asociada a un elevado nivel de resistencia a ETR y RPV. La mutación polimórfica accesoria V179D es seleccionada en pacientes que reciben EFV, reduce la susceptibilidad a NVP, EFV, ETR y RPV. Su combinación con K103R actúa sinérgicamente para reducir en más de 10 veces la susceptibilidad a NVP y EFV.

La mutación no polimórfica Y181C es seleccionada en pacientes que reciben NVP, ETR y RPV. Reduce la susceptibilidad de NVP, ETR, RPV y EFV. Aunque por sí sola reduce sólo 2 veces la susceptibilidad de EFV, está asociada a una respuesta reducida con regímenes que contengan EFV, ya que los virus con esta mutación albergan frecuentemente mutaciones variantes adicionales resistentes a ITINN. La mutación Y181I/V, es una sustitución de un par de 2 bases no polimórficas seleccionadas por NVP y ETR, que causa nivel de resistencia elevado a NVP, ETR y RVP.

La mutación no polimórfica Y188L, causa alto nivel de resistencia a NVP y EFV e intermedio a RPV. Y188C confiere alto nivel de resistencia a NVP y EFV.

La mutación no polimórfica G190A causa alto nivel de resistencia a NVP e intermedio a EFV. Finalmente, G190C/T/V/E/Q/S causan alto nivel de resistencia a NVP y EFV.

Tabla 3. Mutaciones de resistencia a ITINN ¹

EFV		L	K	K	V	V		Y	Y	G		P	M	
		100	101	103	106	108		181	188	190		225	230	
		I	P	N	M	I		C	L	S		H	L	
				S				I		A				
ETV	V	A	L	K		V	E	V	Y		G		M	
	90	98	100	101		106		138	179	181		190	230	
	I	G	I	E		I	A	D	C		S		L	
				H			G	F	I		A			
				P			K	T	V					
							Q							
NVP		L	K	K	V	V		Y	Y	G			M	
		100	101	103	106	108		181	188	190			230	
		I	P	N	A	I		C	C	A			L	
				S	M			I	L					
									H					
RPV	M	L	K				E	V	Y	Y		H	F	M
	41	100	101				138	179	181	188		221	227	230
	L	I	E				A	L	C	L		Y	C	I
			P				G		I					L
							K		V					
							Q							
							R							

1. Adaptada de *International Antiviral Society IAS* (33)

4.4. Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la proteasa

Los IP son inhibidores competitivos del sitio activo de la proteasa, que previenen a la enzima de procesar a los precursores de poliproteínas, *gag* y *gag/pol*, necesarios para la maduración viral. Estas mutaciones se pueden localizar en el centro activo de la enzima confiriendo un alto grado de resistencia, o en otras regiones modulando su actividad, pero sin interferir directamente con la unión de los IP al sustrato (11,19).

Más de 60 mutaciones están asociadas a resistencia a IP incluyendo MR mayores, accesorias y de sitios de fragmentación de la proteasa (22).

Las mutaciones de resistencia mayores por si mismas reducen la susceptibilidad a uno o más IP. Las MR accesorias compensan la replicación disminuida asociada a las mutaciones mayores, además reducen la susceptibilidad a IP en combinación con una o más MR mayores. La mayoría de virus resistentes a IP también requieren al menos una mutación compensatoria del sitio de corte de la poliproteína *gag* (19).

En el gen de la proteasa se produce una acumulación escalonada de mutaciones. A menudo, se requiere un gran número de mutaciones para causar un impacto substancial en la respuesta virológica a los IP (29,34). En un estudio se observó que los periodos prolongados de viremia persistente de bajo grado en pacientes con regímenes basados en IP potenciados no tienen consecuencias en la selección de nuevas variantes resistentes (35).

Actualmente, RTV es utilizado únicamente a dosis sub-terapéuticas para inhibir al citocromo P450 (CYP) 3A, para reforzar los niveles farmacocinéticos de otros IP. NFV, que no puede ser potenciado por RTV, es raramente utilizado debido a su eficacia antiviral subóptima. IDV, aunque tiene una actividad antiviral potente, y se puede también potenciar está asociado a altas tasas de toxicidad

renal, por lo que hoy en día ha caído en desuso. ATV, LPV y DRV son los IP más comúnmente utilizados en la práctica clínica, debido a su alta barrera genética (19). Particularmente DRV, que puede mantener una actividad considerablemente alta a pesar de la presencia de varias mutaciones mayores (29). FPV y SQV potenciados se han utilizado varios años atrás, pero han sido relegados de la primera línea de tratamiento por mayor complejidad posológica, mayor toxicidad y menor grado de evidencia en escenarios clínicos habituales. TPV no está recomendado en el tratamiento de primera línea, y prácticamente no se utiliza hoy en día por su mayor toxicidad, pero podría tener un pequeño rol en el tratamiento de rescate de pacientes multirresistentes, porque es el único IP que ocasionalmente conserva una significativa actividad clínica contra virus resistentes a DRV (19).

En la tabla 4 se representa gráficamente las mutaciones seleccionadas por los IP actualmente disponibles (32).

Tabla 4. Mutaciones de resistencia a IP ¹

ATV/L	G K L	V L E M	M	G I F I	D I	I	A G	V	I I N	L I	
RTV	10	16 20 24	32 33 34 36	46	48 50 53 54	60 62	64	71 73	82	84 85 88	90 93
	IF	E R I	I IF Q IL	IL	V L L LVM	E V	LM	VI CS	AT	V V S	M LM
	VC	MI	V V		Y TA		V	TL TA	FI		
		TV									
DRV	V	V L		I I I				T L	I	L	
/	11	32 33		47 50 54				74 76	84	89	
RTV	I	I F		V V ML				P V	V	V	
FPV/L		V		M I I I				G L V I		L	
RTV	10	32		46 47 50 54				73 76 82 84		90	
	IF		I	IL V V LVM				S V AF V		M	
	RV							ST			
IDV/L	L	K L	V	M M				A L L V V I		L	
RTV	10	20 24	32	36 46				71 73 76 77 82 84		90	
	IR	R I	I	I I V				I S V I AF V		M	
	V	M		L				A T			
LPV/L	L	K L	V L	M I I F I		L	A G	L V I		L	
RTV	10	20 24	32 33	46 47 50 53 54		63	71 73	76 82 84		90	
	FI	M I	I F	I V V L VLA		P	V S V	AF V		M	
	RV	R		L A MTS			T	TS			
NFV	L	D	M M					V V I N L		L	
	10	30	36	46				71 82 84 88 90			
	FI	N	I IL					I AF V DS M			
								TS			
SQV	L	L		G I I			A G	V V I		L	
/	10	24		48 54 62			71 73	77 82 84		90	
RTV	V	I		V VL V			VT S	I AF V		M	
								TS			
TPV/M		L	M K M I		I Q		H T	V N I		L	
RTV	10	33	36 43 46 47		54 58		69 74	82 83 84		89	
	L	F	ILV T L V		AMV E		KR P	LTD V		IMV	

1. Adaptada de *International Antiviral Society IAS* (32)

4.5. Otras mutaciones de resistencia

Más de 30 mutaciones de la integrasa están asociadas al RAL y EVG. La presencia de mutaciones específicas reduce sustancialmente la susceptibilidad o respuesta clínica a dichos fármacos, por lo que deberían evitarse en presencia de estas si es posible. Dolutegravir, sin embargo, puede mantener su actividad considerablemente incluso en presencia de Q148K, si se aplica sobre todo en dosis de dos veces al día (29).

En cuanto a los inhibidores CCR5, existe resistencia que puede resultar de variantes mutantes sin cambio de tropismo, aunque habitualmente sucede por emergencia de variantes minoritarias X4 o duales/mixtas (R5 y X4) (22). Mutaciones en la gp120 del VIH-1, que permite al virus adherirse a los inhibidores CCR5, han sido descritos en virus de algunos pacientes que se mantuvieron como R5 después del fallo virológico. La mayoría de estas mutaciones fueron encontrado en el bucle V3, el mayor determinante de tropismo viral. Hasta el momento no hay consenso sobre mutaciones específicas que generen resistencia CCR5. Algunos virus resistentes a los inhibidores CCR5 seleccionados *in vitro* han mostrado mutaciones en la gp41 sin presentar mutaciones en el V3, el significado clínico de dichas mutaciones aún no se conoce (29,36).

5. Estudios de resistencia

La resistencia a los antirretrovirales puede investigarse mediante técnicas genotípicas, que detectan cambios específicos en el genoma de las enzimas diana del TAR (Transcriptasa Inversa, Proteasa e Integrasa) o fenotípicas, que determinan la respuesta de la población viral mayoritaria a concentraciones crecientes del TAR. Ambas comparten limitaciones en especificidad (no detectan poblaciones por debajo del 20%) y sensibilidad (CVP < 500-1.000 copias/mL) (37).

5.1. Estudios genotípicos

Las técnicas genotípicas son las que se utilizan en la práctica clínica habitual dado que son más sencillas, rápidas y accesibles. Se utilizan para identificar MR transmitida, entender las razones del fallo virológico en pacientes bajo TAR y ayudar a guiar las terapias de segunda línea o de rescate (19).

Se basan en la detección de mutaciones en el genoma del VIH-1 por medio de la PCR, amplificando un fragmento de ARN o ADN a cantidades lo suficientemente grandes como para realizar un genotipado. La mayoría de laboratorios estudian por este método secuencias genéticas de ADN complementario de la transcriptasa inversa y la proteasa (4).

Actualmente, aunque el principio básico no ha cambiado, las modernas técnicas de secuenciación derivan del método de Sanger, según el cual en lugar de fraccionar el DNA diana se procede a la síntesis de pequeños fragmentos a partir de la hebra molde. Esta técnica es superior a las pruebas fenotípicas, debido a su menor tiempo de producción, bajo precio, mayor accesibilidad y detección más temprana de MR emergentes (38).

Esta síntesis tiene una peculiaridad, que es la incorporación de nucleótidos terminadores de cadena. Estos nucleótidos en realidad son didesoxinucleótidos, es decir, carecen de grupo hidroxilo (OH) en posición 3', que es fundamental para

la elongación de la cadena, ya que es precisamente en esta posición donde la polimerasa inserta el siguiente nucleótido durante la síntesis de DNA. La adición de la proporción adecuada de nucleótidos naturales con respecto a estos didesoxinucleótidos dará lugar a la síntesis de fragmentos de diversos tamaños. Una vez obtenidos todos los fragmentos se procede a su separación electroforética, que se realiza de forma automatizada en un secuenciador. Los fragmentos se separarán en función de su peso molecular. Las señales se recogen en un procesador electrónico acoplado al secuenciador, y éste deduce la secuencia por comparación de los fragmentos solapantes, de forma que esta secuencia en realidad es una secuencia consenso que representa la secuencias de las subpoblaciones virales mayoritarias (39).

Para secuenciar el VIH se pueden adoptar dos estrategias: la secuenciación del genoma proviral integrado en los linfocitos, que ya está como DNA, o la realización de una retrotranscripción previa de RNA plasmático, esta última es la que se realiza en la práctica clínica diaria. Para poder obtener secuencias fiables, un requisito fundamental es la idoneidad del material de partida, tanto en pureza como en cantidad. De cara a garantizar este aspecto se efectúa, en primera instancia, una PCR "anidada", es decir dos PCR seguidas, de forma que el amplificado conseguido es mucho más abundante que si se realizase una PCR ordinaria. Para detectar la presencia de MR se extrae el genoma de una muestra del paciente y se procede a su secuenciación. Una vez obtenida la secuencia del VIH de la muestra problema en forma de electroferograma, ésta se compara con la secuencia de una cepa salvaje de VIH mediante un programa informático acoplado al secuenciador (39).

Actualmente, tenemos disponibles en la práctica clínica test genotípicos ultrasensibles que detectan MR en poblaciones minoritarias. Se ha comprobado que la detección de poblaciones minoritarias con MR, predice una mayor probabilidad de fracaso virológico en pacientes que inician TAR con fármacos de baja barrera genética (37).

Según las guías españolas del 2017 es obligatorio realizar un estudio genotípico de resistencia a la transcriptasa inversa y proteasa en la evaluación inicial de un paciente diagnosticado de infección por VIH-1, siendo imperativo efectuarlo en pacientes que presentan fracaso virológico. Debido a la capacidad de reversión de las mutaciones a las cepas sensibles, es necesario efectuar el estudio manteniendo el TAR activo (13). En pacientes con reciente diagnóstico de VIH no se recomienda realizar estudio genotípico de resistencia para la integrasa, ya que se ha visto que todavía no resulta en una peor respuesta clínica y no es coste-efectivo (40). Hasta el momento las guías sólo recomiendan la realización de estudios genotípicos de resistencia a la integrasa en casos específicos.

Hoy en día se recomienda controlar la resistencia a través de estudios genotípicos en pacientes con fracaso virológico y CV >1000 copias/ml. En personas con CV >500 copias/ml pero <1000 copias/ml, se recomienda considerar la realización de un estudio genotípico, aunque su resultado podría ser poco fiable, ya que no se detectan cuasiespecies que constituyan menos del 15-20% del amplificado. Además los estudios genotípicos de resistencia se pueden llevar a cabo cuando se trata de reducciones subóptimas de CV (13).

Estas recomendaciones se basan en el hecho de que el éxito de las técnicas con muestras con CV baja es pequeño y sobre la creencia de que la amplificación de muestras con carga viral baja podría permitir seleccionar cepas no representativas motivando cambios prematuros en el tratamiento antirretroviral. Esta última razón, sin embargo, nunca ha sido apoyada por datos científicos (41). Además, últimamente se han realizado estudios que muestran resultados confiables aún con CV más bajas (42).

5.1. Estudios fenotípicos

Los estudios fenotípicos de resistencia miden la replicación viral en un cultivo celular tras diluir los antirretrovirales repetidamente. Trazando la inhibición de la

replicación viral a concentraciones elevadas de antirretrovirales crea una curva dosis-respuesta sigmoidea, que usualmente es resumida por la concentración antirretroviral que inhibe la replicación viral al 50% (IC₅₀)(19). Se requiere por lo general una carga viral plasmática ≥ 1000 copias/mL (19). De esta forma se mide la capacidad del VIH para crecer a unas concentraciones determinadas de fármacos, comparado con una cepa viral de laboratorio susceptible al fármaco en cuestión, o un aislado previo del mismo paciente (4).

La IC₅₀ de un fármaco no puede ser directamente traducida en actividad *in vivo* porque el virus *inoculum* y las células normalmente utilizadas en los estudios fenotípicos no reflejan condiciones *in vivo*. Por ejemplo para AZT, 3TC y FTC, virus altamente resistentes tienen usualmente un IC₅₀ más de 100 veces mayor a los virus *wild type*. Por el contrario para D4T, ddI y TDF, virus altamente resistentes tienen IC₅₀ más de 5 veces mayor que los virus *wild type* (19).

Por el contrario los estudios fenotípicos de resistencia determinan la actividad antiviral relativa de un determinado antirretroviral contra una muestra aislada de VIH-1 versus un grupo control (la cepa salvaje del VIH-1). Por lo tanto, los resultados de susceptibilidad al TAR se calculan dividiendo el IC₅₀ del virus investigado entre el IC₅₀ del virus control (19).

Actualmente hay 2 pruebas fenotípicas disponibles comercializadas: Phenosense™ (Monogram Biosciences) y Antivirogram™ (Virco). PhenoSense™ es más sensible que Antivirogram™ para detectar resistencia fenotípica de las MR y a la vez más reproducible (19). Sin embargo, estas técnicas tienen varias limitaciones e inconvenientes, como son la laboriosidad, el alto coste, la infraestructura necesaria y el largo tiempo requerido (39).

6. Prevalencia de resistencia

6.1. Prevalencia de mutaciones de resistencia según tipo de resistencia

Después de un aumento inicial en la tasa de MR, estudios en países de altos recursos, incluyendo España, han documentado una disminución de la prevalencia de MR adquirida en pacientes con fallo virológico (10,24–26). Este fenómeno se ha observado para las tres clases históricas de fármacos antirretrovirales (ITIAN, ITINN e IP) en diversas cohortes europeas (10,43,44). Incluso en alguna cohorte se ha llegado a apreciar la práctica desaparición de la misma (23).

La proporción de MR transmitida en Europa sin embargo ha permanecido estable a lo largo del tiempo, alrededor del 8-10% (44,45). En EEUU se ha observado un aumento de resistencia transmitida (46), siendo un 1% de los individuos de nuevo diagnóstico resistentes a 2 o más clases de TAR. Incluso en circunstancias clínicas y de salud pública más óptimas, no parece ser posible disminuir la prevalencia de MR transmitida, lo cual implica que en países de recursos limitados podría ser aún más difícil de controlar (10,43).

En Europa del Este se ha observado una mayor frecuencia de fallo virológico debido a un aumento de MR (47). Sin embargo, tanto en España como en la Comunidad Valenciana se ha observado una tendencia a la disminución en la prevalencia de resistencias, con resultados que demuestran que el riesgo de transmisión de genotipos multirresistentes sigue siendo bajo en el país (24,25,27).

La tasa de resistencia transmitida en España es del 8.58%, según la cohorte de la red española de investigación en SIDA (CoRIS) (48). Aquí también se observó que la prevalencia de resistencia transmitida a fármacos antirretrovirales de primera línea estaba decreciendo, siendo menor a 1% para IP de primera línea, llegándose a cuestionar la realización de screening de resistencia a IP en pacientes naives (49).

6.2. Prevalencia de mutaciones de resistencia según grupo de riesgo

El *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ha reportado una mayor proporción de diagnósticos de VIH en HSH (42%) comparado con HTX (32%) o UDVP (4%). Mientras que los patrones y tendencias varían ampliamente en Europa, los datos del 2015 sugieren que la transmisión del VIH continúa a lo largo de la región, principalmente entre HSH en la parte occidental y central de Europa; y entre HTX y UDVP en la parte oriental (50).

En 15 países de la Unión Europea y el Área Económica Europea (EU/EEA), incluyendo a España el grupo HSH representó más del 50% de todos los nuevos diagnósticos en el 2015 (51). A ello se suma que en dicho grupo es donde se ha apreciado una mayor frecuencia de MR, principalmente transmitida (26,31,45,52). La combinación de alta prevalencia de MR y prácticas sexuales de riesgo, hacen que en dicho grupo exista mayor riesgo de transmisión de resistencia, sobre todo entre pacientes no tratados, resaltando así la importancia de un diagnóstico y tratamiento temprano en dicho grupo (53,54).

Globalmente existen 13 millones de UDVP, de ellos 1.7 millones viven con VIH. El uso de drogas intravenosas representa aproximadamente 10% de todas las infecciones por VIH a nivel global. Los UDVP están también desproporcionalmente afectados por el virus de la Hepatitis C (VHC), estimándose una prevalencia de 67%. Además a nivel mundial existen 2.2 millones de personas coinfectadas con VIH y VHC, de las cuales más del 50% son UDVP (55).

En África el uso de drogas intravenosas ha aumentado rápidamente en toda la región subsahariana, con el mayor aumento en la zona centro occidental (56). En Kenia sólo los UDVP presentaron resistencia adquirida (6.4 %) y transmitida (3.1 %) a IP en comparación con pacientes no-UDVP (57). Por su parte, en China, donde la vía sexual es la mayor ruta de adquisición del VIH, la prevalencia de UDVP es mayor en trabajadoras sexuales y en HSH. En estos casos, se apreció una proporción alta de fallo virológico (20.8%) en UDVP tras iniciar el primer TAR

(58).

En el País Vasco se realizó un análisis filogenético para identificar clústeres de transmisión, definidos como linajes virales derivados de la misma población, encontrándose los clústeres más pequeños en la transmisión por UDVP. Sólo los grupos en los que se identificó ser UDVP como vía de transmisión, presentaron también MR a IP en comparación con MSM o HTX (59). Además, en un estudio en Sevilla, donde el 71% de pacientes eran UDVP, se observó una alta acumulación de mutaciones de resistencia (60).

Todos estos estudios en UDVP muestran la razón de por qué dicho grupo de riesgo puede presentar una evolución compleja de infección por VIH y a su vez un riesgo alto de desarrollar MR.

6.3. Prevalencia de mutaciones de resistencia según tratamiento antirretroviral

En la cohorte española CoRIS, donde se evaluó MR transmitida, se observó del 2007 al 2011 un descenso significativo global de MR a consta de una disminución en MR a ITIAN e ITINN (48,49). En el País Vasco se observó, a través de una reconstrucción filogenética, sobretodo MR a ITINN e ITIANN, encontrándose sólo MR a IP en UDVP. Las MR más comunes encontradas fueron L90M, T215D/Y/F y K103N (59).

En un meta-análisis, que incluyó estudios de 30 países europeos, se observó una disminución anual de MR transmitida, acompañada de un descenso de resistencia a ITIAN de 0.9 veces/año, sin embargo, se apreció un aumento anual de resistencia a ITINN de 1.1 veces/año (61). Además, al evaluar resistencia transmitida en una cohorte Europea según grupo de riesgo, hubo una prevalencia de MR a ITIAN (en su mayoría TAM) al menos dos veces mayor en HSH, no encontrándose diferencia en la prevalencia de MR a ITINN y a IP (62).

En la cohorte europea EuroSIDA, que incluye 111 hospitales en 34 países,

incluyendo a Israel y Argentina, se detectó más frecuentemente resistencia a ITIAN (70.3%), seguido por ITINN (51.6%) e IP (46.1%). Las mutaciones individuales más frecuentes fueron M184V (46.3%), K103NS (23.4%) y L90M (26.8%) (63).

A nivel mundial, se han descrito diferentes patrones de prevalencia según el grupo antirretroviral. En un estudio en Irán se encontró al menos 58.1% de MR adquirida, siendo las más comunes las MR a ITINN e ITIAN, K103N (21.0%), M184V (19.4%) y TAM (64). En un estudio en Ghana, 71.0% de los participantes presentó MR adquirida también a ITIAN e ITINN y se observó que el número de mutaciones acumuladas se correlacionó con la duración del TAR previo (65). En un estudio en China se encontró una mayor prevalencia de resistencia adquirida a ITIAN (76.5%), seguido por ITINN (52.9%) e IP (4.4%) (58). En África Subsahariana se apreció un aumento de MR transmitida de 1.09 veces/año, atribuyéndose especialmente a resistencia a ITINN (61). Asimismo, en un meta-análisis se apreció una carga alta de resistencia a ITINN en países con recursos limitados, sobre todo en mujeres y niños en África, debido al uso de dosis única de NVP para prevenir la transmisión materno-fetal (66).

6.4. Prevalencia de mutaciones de resistencia según situación inmunológica

En la cohorte europea EuroSIDA, donde se evaluó la tendencia de MR en individuos con fracaso virológico, se apreció una mayor probabilidad de MR para niveles de CV de 1000 a 10000 copias/ml comparado con CV de 500 a 999 copias/ml. Sin embargo, no se encontró diferencia en aquellos individuos con CV muy elevada (>50000 copias/ml) (63). En otro estudio de la misma cohorte, se observó al menos una nueva MR en un segundo genotipo en el 77% de los pacientes que mantuvieron el mismo TAR, y CV > 400 copias/ml al menos 6 meses (67).

En un estudio observacional en Granada, donde se incluyó pacientes con viremias persistentemente bajas (CV plasmáticas de 51-1000 copias/ml durante al

menos 3 meses), se apreció una gran prevalencia de MR (93%) (41). En una cohorte del Reino Unido, donde se evaluó pacientes recientemente diagnosticados de VIH-1, se encontró un menor riesgo de desarrollar fracaso virológico y MR en pacientes con mayor número de linfocitos CD4+ tras iniciar TAR tempranamente (68).

El estudio realizado en Hebei (China), con análisis de los factores de riesgo asociados a MR en individuos que experimentaban fracaso virológico, encontraron que factores como CV >5000 copias/ml y linfocitos CD4 \leq 200 células/ μ l estaban asociados a una mayor prevalencia de resistencia (69).

Según la base de datos de una cohorte china, donde se evaluó específicamente fracaso virológico y MR en pacientes UDVP, se identificó entre diversos factores independientes asociados al fracaso virológico, niveles de linfocitos CD4 entre 200 a 349 cél/ μ l o entre 0 a 199 cél/ μ l (58). En otro estudio chino se identificó que niveles de linfocitos CD4 <350 cél/ μ l y CV > 1000 copias/ml son predictores del desarrollo de MR (70).

6.5. Prevalencia de mutaciones de resistencia según subtipo VIH-1

En la cohorte española CoRIS, donde se evaluó MR transmitidas, se apreció una prevalencia del subtipo VIH no-B de 15.93%, el ser portador de dicho subtipo redujo el riesgo de resistencia a ITIAN (48).

Por el contrario, en tres centros de Italia se apreció una prevalencia de MR transmitida de 8.8%, con aumentó en el tiempo en el subtipo no-B. Además, se observó un aumento de transmisión de clústers en los últimos años tanto para el subtipo B como el no-B, las MR transmitidas según clústers aumentaron drásticamente (<2005–14: 14.3%–35.5%, P = 0.005), principalmente debido a los individuos infectados con subtipo no-B, que estaban más frecuentemente involucrados en clústers de amplia transmisión, a diferencia de los infectados con subtipo B (71).

Finalmente, en el estudio realizado en Hebei (China), se analizaron los factores de riesgo asociados a MR en individuos que experimentaban fracaso virológico, no encontrándose significación estadística en la distribución total de mutaciones de la transcriptasa y proteasa según los subtipos B y no-B (69).

Justificación y objetivos

1. Justificación

La disponibilidad y extensión del TAR para pacientes con infección por el VIH-1, ha reducido significativamente la morbilidad y mortalidad relacionada con el SIDA, sin embargo, es aún preocupante la presencia de resistencia a los antirretrovirales, que implica consecuencias clínicas trascendentales, amenazando los resultados terapéuticos.

Como se ha descrito previamente, existen diversos estudios a nivel mundial que han estudiado la prevalencia y/o incidencia de resistencia en diversas poblaciones (10,22,23), incluyendo estudios en España (24–27). Aunque tanto en la Comunidad Valenciana (25), como a nivel general en el país (24,27), se haya observado una tendencia a la disminución en la prevalencia de resistencias, con resultados que demuestran que el riesgo de transmisión de genotipos multiresistentes sigue siendo bajo en nuestro entorno, las MR persisten y es realmente importante tener en cuenta los diferentes factores de riesgo epidemiológicos que siguen favoreciendo su transmisión.

Según la bibliografía previamente descrita, en grupos de riesgo específicos, se ha llegado a observar que las MR aumentan (26,31). El ECDC ha descrito desde el punto de vista epidemiológico un aumento de HSH con infección VIH en Europa occidental, y a su vez, un aumento de UDVP en Europa oriental en los últimos años (50). Dichos grupos podrían representar un riesgo de diseminación de la infección por VIH, así como de la proliferación de resistencia.

En pacientes que van a iniciar el TAR, sobre todo si es con un régimen que no sea de alta barrera genética, o en pacientes con fracaso al TAR de primera línea, la diseminación de MR se correlaciona con la duración de replicación virológica

descontrolada (19). Debido a ello, es importante conocer las MR específicas de cada población para aportar información clínica que influya en la optimización de la elección de los regímenes de TAR, tanto en el de primera línea, como en los de rescate.

Por lo tanto, se hace casi imprescindible determinar cuál es la frecuencia de MR en nuestro medio, su evolución en el tiempo y destacar si existe algún factor de riesgo que pudiera tener mayor efecto en su transmisión. Analizando para ello: el tipo de mutación, grupo de riesgo de la infección VIH, distintos fármacos antirretrovirales, presencia del subtipo B o de otros y situación inmunológica. Así podremos en un futuro a corto plazo plantear soluciones y evitar la proliferación de MR, haciendo en definitiva, que nuestros pacientes tengan un mejor control virológico e inmunológico.

En el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), se realizan estudios genotípicos de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa en pacientes pre-tratados en fracaso virológico desde el año 1999, y en pacientes *naive* desde el año 2007, ya que el estudio de resistencias en estos últimos pacientes no fue recomendado en España hasta inicios del 2007 (72). Además, en nuestro país aún no se realiza sistemáticamente el análisis de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ya que la transmisión de dicha resistencia es excepcional, por lo que su determinación se reserva sólo para aquellos en los que existe alta sospecha de transmisión (13). Además, el número de casos es muy escaso como para realizar estudios epidemiológicos, por lo que, a lo largo de la tesis nos centraremos en la resistencia frente a las dos primeras familias de fármacos antirretrovirales.

La Comunidad Valenciana está integrada por 24 departamentos de Salud. El CHGUV es el segundo hospital que mayor población concentra (372 325 [7.1%]) (73), el que trata más pacientes con infección VIH (787 [19.9%]) en la región (74) , uno de los hospitales que detecta más nuevos diagnósticos de infección VIH-1 en

los últimos años (258 [1.53%]) (75) y es uno de los que más estudios genotípicos de resistencia realiza. Es por ello, que creemos que la evaluación de la resistencia en el CHGUV puede ser indicativa de la evolución epidemiológica de la infección por VIH-1 de la Comunidad Valenciana.

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal

Estimar la evolución de la frecuencia anual de MR a fármacos antirretrovirales en el genoma de la proteasa y transcriptasa inversa del VIH-1 en los pacientes infectados atendidos en el CHGUV entre los años 2003 a 2014.

2.2. Objetivo secundario

Determinar si existe diferencia en la evolución de la frecuencia anual de MR según: (a) tipo de resistencia, (b) grupo de riesgo, (c) tipo de tratamiento antirretroviral, (d) situación inmunológica, y (e) subtipo VIH.

Metodología

1. Diseño general del estudio

Este es un estudio retrospectivo observacional de series transversales acumuladas (*pooled, cross-sectional analysis*), realizado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del CHGUV. Fue clasificado como Ensayo Post-Autorización-Otros Diseños (EPA-OD), según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro Hospital (Anexos 1 y 2).

Inicialmente el estudio fue titulado "*Implicancia de las resistencias transmitidas y adquiridas a fármacos antiretrovirales en pacientes infectados con VIH-1*". Debido al mal empleo del término "implicancia", ya que en ningún momento se evaluó consecuencia o causalidad sino más bien evolución, se realizó el cambio de título de la tesis a través de la Comisión Académica del Programa de Doctorado 3139 Medicina, en su sesión de 18 de Octubre de 2016, pasando a titularse "*Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1*".

2. Sujetos

La presente investigación incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH-1, que contaban al menos con un estudio genotípico de resistencia realizado, con información disponible de datos demográficos y de laboratorio según la tabla 5, y que se encontraban o bien lo habían estado alguna vez en seguimiento en el CHGUV, desde Enero 2003 hasta Mayo 2014.

3. Recolección de datos

Se recogieron todos los estudios de resistencia realizados desde 2003 hasta 2014. A partir del código de identificación de cada estudio genotípico, se accedió a la historia clínica de los pacientes para la obtención de los datos demográficos y de laboratorio (Tabla 5). Los estudios genotípicos se obtuvieron a través de la base de datos del CHGUV (Pangea), que mantiene dicha información catalogada según el *Stanford HIV Drug Resistance Database* (32), siendo trasladadas a una base de datos local para su posterior análisis estadístico en Stata 2011 versión 12, Microsoft Excel 2011 para Mac versión 14 y a través de la página <http://www.socscistatistics.com>.

Tabla 5. Datos recogidos en el estudio

NºIdentificación
Nº Historia clínica
Fecha de nacimiento
Sexo
Grupo de riesgo
Fecha de diagnóstico del VIH
CD4 y CV inicial
HLAB5701
Tropismo CCR5
HBsAg
RNA VHC
Serotipo VIH B (0)
TAR inicial según familia y coformulaciones
Adherencia al TAR antes del estudio genotípico
Estudio genotípico de resistencia:
-Número de test
-Fecha de test
-Indicación: <i>naive</i> o fracaso virológico
-Mutaciones de resistencias encontradas
Cambio de TAR tras el estudio genotípico según familia y coformulaciones
Adherencia al TAR tras el estudio genotípico
CD4 y CV control 24 semanas tras cambio de TAR
CD4 y CV control 48 semanas tras cambio de TAR
Continúa el seguimiento en el CHGUV
Éxitus
Causa del éxitus

4. Estudios genotípicos

Durante el periodo de estudio, todos los pacientes fueron evaluados para resistencia a la proteasa y la transcriptasa inversa. No se incluyen estudios para resistencia a la integrasa.

Se utilizaron los datos registrados en los estudios genotípicos efectuados hasta la fecha de realización de la investigación.

En las muestras se secuenció el genoma del VIH-1 a través de RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*), es decir, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa del RNA, para retrotranscribirlo a DNA complementario, amplificando el gen completo de la proteasa (99 aminoácidos) y la transcriptasa inversa en sus primeros 250 aminoácidos. La secuenciación de los productos amplificados se realizó en un secuenciador automático TruGene® HIV-1 Genotyping Test (Siemens), y los resultados se clasificaron de acuerdo al *Stanford HIV Drug Resistance Database* (32).

5. Variables y definiciones operacionales

Para el presente estudio se efectuaron las siguientes definiciones conceptuales:

- Mutaciones de resistencia (MR): todas las mutaciones encontradas durante el estudio, incluyendo a las mutaciones de resistencia transmitida, adquirida y a los pacientes con mutaciones para los cuales no pudimos obtener el motivo de realización del estudio genotípico de resistencia.
- Tipo de resistencia
 - o Transmitida: en paciente naive, definido como paciente sin experiencia previa de TAR.

o Adquirida: aquella que surge bajo presión selectiva en el paciente que lleva TAR, es decir en todo paciente con fracaso virológico.

- Grupos de riesgo: hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), usuarios de droga por vía parenteral (UDVP) y heterosexuales (HTX).
- Tratamiento antirretroviral: todos los fármacos incluidos en los grupos ITIAN, ITINN, IP y sus coformulaciones (3TC/AZT (Combivir®), ABC/3TC/AZT (Trizivir®), TDF/FTC (Truvada®), TDF/FTC/EFV (Atripla®), ABC/3TC (Kivexa®), EVG/Cobicistat/FTC/TDF (Stribild®), RPV/FTC/TDF (Eviplera®)).
- Situación inmunológica: linfocitos CD4 (< ó > a 100 células/ μ l), carga viral (< ó > a 1000 copias/ml).
- Subtipo VIH: subtipo B o subtipo no-B.

6. Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo completo de acuerdo con los objetivos del estudio. Las variables categóricas se describieron principalmente como tablas de frecuencias, mientras que las variables continuas se presentaron como media, desviación estándar, mediana, amplitud intercuartílica, y otras descriptivas habituales según la escala de medición, comprobando previamente la distribución normal o no de las variables de estudio.

Las medidas de asociación empleadas consistieron en desigualdades relativas (OR) estimadas mediante modelos de regresión logística binaria múltiple, que permitieron estudiar la evolución de las mutaciones en el tiempo (años), según las variables de interés. En el análisis final, todos los pacientes contribuyeron al estudio sólo una vez por año.

En los modelos empleados, se analizó la tendencia lineal, así como componentes polinomiales cuadráticos y cúbicos que permitirán ver si existieron cambios no lineales (curvatura) en las tendencias. Igualmente, se analizaron componentes de interacción (paralelismo) entre las líneas, y cuando dichas líneas o tendencia fueron paralelas, analizamos la coincidencia (igualdad) entre (la evolución de) los grupos.

7. Aspectos éticos

Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de la información de las historias clínicas, ya que sólo se utilizó un número identificado por paciente sin utilizar sus datos personales.

Se pidió la exención del consentimiento informado al CEIC y se autorizó una exención parcial por parte del mismo, dadas las características del estudio como retrospectivo con riesgo nulo para el paciente, abarcando un periodo de tiempo muy largo, resultando prácticamente imposible recoger los consentimientos informados de todos los sujetos del estudio (Anexo 2).

Resultados

Características demográficas

1. Descripción de la muestra

Desde Enero 2003 hasta Mayo 2014, se recogieron 991 estudios genotípicos de resistencias para el VIH-1, de los cuales 139 (14.0%) fueron estudios duplicados de algunos pacientes durante este periodo. Para poder hacer una evaluación consistente, se decidió incluir en el análisis sólo el primer estudio genotípico realizado a cada paciente por año, por lo que la base de datos final incluyó 852 estudios genotípicos.

La mayoría de los pacientes fueron nacidos en España (629 [73.8%]), de sexo masculino (636 [74.6%]), con una mediana de edad de 40 años (Tabla 6).

La modalidad más frecuente de infección en los 728 pacientes que tuvieron dicha información en sus registros médicos fue UDVP (334 [45.9%]) y HSH (235 [32.3%]), seguidos por HTX (159 [21.8%]). De los 658 pacientes provenientes de España y Europa en general observamos que la principal ruta de infección fue a través de UDVP (316 [48.0%]) y HSH (182 [27.7%]), mientras que en los 33 pacientes provenientes de África se observó mayor transmisión heterosexual (29 [88.0%]) y en los 63 pacientes provenientes de Latinoamérica la principal ruta observada fue a través de transmisión HSH (43 [68.3%]).

La mayoría de pacientes fueron infectados con la variante VIH-1 subtipo B (762 [89.4%]). No se obtuvo el subtipo en 21 pacientes (2.5%). Se recogieron un total de 69 variantes VIH-1 subtipo no-B, provenientes de Europa (33, 48%), África (24, 34.8%) y Latinoamérica (7, 10.1%); las cuales incluyeron principalmente a la forma recombinante CRF02_AG (25 [36.2%]), subtipo D y F (cada uno 9 [13.0%]) y subtipo G y A (cada uno 7 [10.1%]). Las variantes no B se encontraron más frecuentemente en HTX (38 [55.1%]), seguido por HSH (15 [21.7%]) y UDVP (11

[15.9%]). La forma recombinante CRF02_AG fue representada en su mayoría por sujetos provenientes de África (14 [56%]), aunque también se observó en Europa (7 [28%]) y Latinoamérica (3 [12%]). Los subtipos D y F se encontraron en pacientes provenientes de Europa (10 [55%]) y HSH (9 [50%]). Por su parte, los subtipos A y G se encontraron también en sujetos provenientes de Europa (6 [42,9%]) y HTX (8 [57.1%]). Otras formas recombinantes encontradas fueron CRF01_AE (5 [7.2%]) y CRF19_CPX (3 [4.3%]).

La mayoría de pacientes presentaron una carga viral inicial mayor a 1000 copias/ml (782 [91.8%]). Dicha carga viral fue significativamente mayor en el grupo de HSH comparado con los otros grupos de riesgo ($p=0.0002$). En cuanto a las poblaciones linfocitarias, observamos 145 pacientes (17%) con cifras de linfocitos CD4 menores a 100 células/ μ l.

Tabla 6. Características de los pacientes con VIH-1 en los que se efectuó test de resistencia en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014.

	Total (%)	Grupo de Riesgo			
		UDVP	HSH	HTX	Desconocido ^a
Pacientes	852 (100)	334 (100)	235 (100)	159 (100)	124 (100)
Origen					
Africa ^b	33 (3.9)	2 (0.6)		29 (18.2)	2 (1.6)
España y Europa ^c	659 (77.3)	316 (94.6)	182 (77.4)	106 (66.7)	55 (44.4)
Latinoamérica ^d	63 (7.4)	1 (0.3)	43 (18.3)	17 (10.7)	2 (1.6)
Sexo					
Hombres	641 (74.8)	257 (76.9)	235 (99.1)	61 (38.4)	88 (71)
Mujeres	202 (24.2)	77 (22.2)	0	98 (62.3)	27 (21.8)
Motivo de realización del estudio genotípico ^e					
<i>Naive</i>	366 (43)	99 (29.6)	158 (67.2)	102 (64.1)	7 (5.6)
Fracaso virológico ^f	417 (49)	229 (68.6)	74 (31.5)	55 (34.6)	59 (94.4)
Variante VIH					
Subtipo B	762 (89.4)	316 (94.6)	212 (90.2)	117 (73.6)	117 (94.4)
Subtipo No-B	69 (8.1)	11 (3.3)	15 (6.4)	38 (23.9)	5 (4.0)
Estado de inmunosupresión					
Carga viral >1000 copias/ml	754 (88.5)	288 (86.2)	223 (95.9)	153 (96.2)	90 (72.6)
Linfocitos CD4 < 100 células/ μ l	145 (17.0)	73 (21.9)	34 (14.5)	27 (17.0)	11 (8.9)

^aSe incluyó a 10 pacientes que adquirieron la infección a través de transfusiones y por transmisión vertical. ^bPacientes provenientes de: Angola, Camerún, Congo, Ghana, Guinea, Guinea Ecuatorial, Liberia, Lituania, Mali, Marruecos, Mauritania, Nigeria, Túnez. ^cPacientes provenientes de: España, Alemania, Bulgaria, Checoslovaquia, Chipre, Francia, Italia, Portugal, Reino Unido, Rumania, Suiza, Rusia y Ucrania. En este grupo se tuvo que incluir 1 paciente de la India. ^dPacientes provenientes de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, México, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela. ^eDesconocemos el motivo de realización del test en 69 Pacientes. ^fEl fracaso virológico incluye: fracaso virológico durante el tratamiento, fracaso virológico tras abandono del TAR y fracaso virológico tras parada controlada del TAR por indicación médica.

2. Tratamiento antirretroviral

Para evaluar el TAR previo de los pacientes incluidos en el estudio, se decidió analizar la frecuencia y porcentaje de los tratamientos coformulados, así como los fármacos individuales de los pacientes que contaban con registro de su medicación. Se recogieron 417 pacientes en fracaso virológico, de los cuales pudimos analizar el TAR en 404 (96.6%).

La tabla 7 muestra la frecuencia y porcentaje de los tratamientos coformulados, IP, ITIAN e ITINN respectivamente. Pudimos observar que la mayoría de la población había llevado ITIAN (360 [89.1%]). En segundo lugar se encontraban los IP, seguidos por los ITINN.

Tabla 7. Distribución de TAR en los pacientes con VIH-1 en fracaso virológico en los que se efectuó test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Fármaco	Frecuencia*	Porcentaje*
Total	404	100
Coformulaciones	238	58.9
FTC/TDF (Truvada®)	77	19
3TC/AZT (Combivir®)	62	15.3
ABC/3TC/AZT (Trizivir®)	40	10
ABC/3TC (Kivexa®)	23	5.7
EFV/FTC/TDF (Atripla®)	16	4.0
Inhibidores de Proteasa (IP)	280	69.3
Indinavir	142	35.1
Nelfinavir	140	34.6
Lopinavir / Ritonavir (Kaletra®)	126	31.2
Saquinavir	57	14.1
Darunavir	35	8.7
Atazanavir	30	7.4
Fosamprenavir	13	3.2
Inhibidores análogos a nucleósidos de Transcriptasa Inversa (ITIAN)	360	89.1
Lamivudina 3TC	335	82.9
Estavudina d4T	234	57.9
Zidovudina AZT	228	56.4
Didanosina ddl	181	46.8
Tenofovir TDF	172	44.8
Abacavir ABC	118	29.2
Zalcitabina ddC	25	6.2
Inhibidores no-análogos a nucleósidos de Transcriptasa Inversa (ITINN)	227	56.2
Efavirenz EFV	190	47.0
Nevirapina NVP	93	23.0
Etravirina ETV	11	2.7

* Las frecuencias y porcentajes de los fármacos reflejan la suma de cada antiviral a nivel individual más su presencia dentro de coformulaciones.

3. Estudios genotípicos de resistencia

Pudimos analizar 852 estudios genotípicos. El principal motivo para realizar un estudio genotípico de resistencia fue el fracaso virológico (417 [49%]). De los 852 estudios genotípicos de resistencia realizados, se evaluó su distribución según el año muestral, analizando además el grupo de riesgo (Tabla 8) y antecedente de exposición al TAR (Tabla 9). No logramos obtener información sobre el grupo de riesgo en 124 pacientes (14.55%) ni el motivo de realización del estudio genotípico de resistencia en 69 pacientes (8.1%), de los cuales 74 (59.7%) y 28 (40.6%) pacientes presentaron al menos 1 mutación respectivamente.

Tabla 8. Distribución de los pacientes con VIH-1 y estudio genotípico de resistencia realizado, según grupo de riesgo y año muestral, que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Año muestral	Total (%)	Grupo de riesgo			
		UDVP	HSH	HTX	Desconocido
Pacientes	852 (100)	334 (100)	235 (100)	159 (100)	124 (100)
2003	77 (9.0)	32 (9.6)	14 (5.9)	9 (5.7)	22 (17.7)
2004	94 (11.0)	43 (12.9)	18 (7.6)	8 (5.0)	25 (20.2)
2005	36 (4.2)	21 (6.3)	6 (2.6)	2 (1.3)	7 (5.6)
2006	33 (3.9)	20 (6.0)	5 (2.1)	3 (1.9)	5 (4.0)
2007	30 (3.5)	12 (3.6)	9 (3.8)	8 (5.0)	1 (0.8)
2008	70 (8.2)	27 (8.1)	18 (7.6)	19 (11.9)	6 (4.8)
2009	52 (6.1)	15 (4.5)	16 (6.8)	16 (10.0)	5 (4.0)
2010	73 (8.6)	40 (12.0)	17 (7.2)	14 (8.8)	2 (1.6)
2011	76 (8.9)	32 (9.6)	28 (11.9)	9 (5.7)	7 (5.6)
2012	116 (13.6)	36 (10.8)	38 (16.2)	29 (18.2)	13 (10.5)
2013	144 (16.9)	45 (13.5)	49 (20.9)	27 (17.0)	23 (18.5)
2014	51 (6.0)	11 (3.3)	17 (7.2)	15 (9.4)	8 (6.5)

Tabla 9. Distribución de los pacientes con VIH-1 y estudio genotípico de resistencia realizado, según exposición al TAR y año muestral, que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Año muestral	Total (%)	Pacientes		
		Naive	TAR previo	Desconocido
Pacientes	852 (100)	366 (100)	417 (100)	69 (100)
2003	77 (9.0)	4 (1.1)	62 (14.9)	11 (15.9)
2004	94 (11.0)	0 (0)	88 (21.1)	6 (8.7)
2005	36 (4.2)	2 (0.5)	32 (7.7)	2 (2.9)
2006	33 (3.9)	0 (0)	33 (7.9)	0 (0)
2007	30 (3.5)	10 (0.4)	20 (4.8)	0 (0)
2008	70 (8.2)	39 (10.6)	30 (7.2)	1 (1.4)
2009	52 (6.1)	34 (9.3)	15 (3.6)	3 (4.3)
2010	73 (8.6)	53 (14.5)	19 (4.5)	1 (1.4)
2011	76 (8.9)	49 (13.4)	21 (5.0)	6 (8.7)
2012	116 (13.6)	68 (18.6)	37 (8.9)	11 (15.9)
2013	144 (16.9)	74 (20.2)	47 (11.3)	23 (33.3)
2014	51 (6.0)	33 (9.0)	13 (3.1)	5 (7.2)

4. Frecuencia de mutaciones asociadas a resistencia

Las frecuencias y porcentajes de MR a las clases de antirretrovirales, sólo incluyen las MR a ITINN, ITIAN e IP, según la base de Stanford, *HIV-1 RT and Protease Mutations for Drug-Resistance Surveillance* (76,77). Se encontró al menos una MR en 336 pacientes (39.4%). Observamos que 30 (8.2%) de 366 pacientes *naïve* presentaron al menos una mutación transmitida, y 278 (66.7%) de 417 pacientes en fracaso virológico presentaron al menos una mutación adquirida.

La tabla 10a describe a través del test exacto de Fisher, la asociación de MR según grupo de riesgo. Comparamos 1:1 cada grupo de riesgo con el tipo de resistencia (transmitida y adquirida) en el total de sujetos que presentaron MR.

La tabla 10b describe, bajo el mismo análisis, la asociación de MR según clase antirretroviral. Es decir, se comparó 1:1 cada clase antirretroviral con el tipo de resistencia (transmitida y adquirida) en el total de sujetos que presentaron MR.

A su vez, la tabla 10c describe la asociación de TAM según grupo de riesgo. Es decir, se comparó 1:1 cada grupo de riesgo con el tipo de resistencia (transmitida y adquirida) sólo en los sujetos que presentaron TAM. Encontramos un total de 149 TAM, de las cuales desconocemos el grupo de riesgo y el tipo de adquisición en 48 y 16 pacientes respectivamente.

Tabla 10a. Resistencia al VIH-1 según clase antirretroviral en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

MR	Total (%)	Grupo de Riesgo		
		UDVP (%) [p]	HSH (%) [p]	HTX (%) [p]
	336 (100)	159 (100)	63 (100)	40 (100)
Adquirida	278 (82.74)	147 (92.45) [<0.001]	53 (84.13) [0.854]	33 (82.5) [1]
Transmitida	30 (8.93)	11 (6.92) [0.253]	10 (15.87) [0.047]	7 (17.5) [0.068]

Tabla 10b. Resistencia al VIH-1 según clase antirretroviral en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Resistencia	Total (%)	Clase Antirretroviral		
		ITIAN (%) [p]	ITINN (%) [p]	IP (%) [p]
	336 (100)	275 (100)	190 (100)	134 (100)
Adquirida	278 (82.74)	236 (85.82) [0.003]	163 (85.79) [0.109]	108 (80.60) [0.461]
Transmitida	30 (8.93)	13 (4.73) [<0.001]	13 (6.84) [0.176]	11 (8.21) [0.846]

Tabla 10c. MR contra análogos de Timidina (TAM) según grupo de riesgo en los pacientes con VIH-1 con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

	TAM (%)	Grupo de Riesgo		
		UDVP (%) [p]	HSH (%) [p]	HTX (%) [p]
	149 (100)	55 (100)	31 (100)	15 (100)
Adquirida	125 (83.89)	53 (96.36) [0.001]	27 (87.10) [0.785]	14 (93.33) [0.467]
Transmitida	8 (5.34)	2 (3.64) [0.711]	4 (12.90) [0.0059]	1 (6.67) [0.581]

La tabla 11a muestra las MR más frecuentemente encontradas en el estudio. Se observó predominantemente MR a ITIAN, seguido por ITINN e IP. Sin embargo al analizar las MR a las diferentes clases antirretrovirales en los pacientes que recibieron el TAR respectivo, se apreció en primer lugar resistencia a ITINN. Es decir, de los 227 pacientes que llevaron alguna vez un ITINN, 163 (71.84%) desarrollaron resistencia a ITINN, en comparación a los pacientes que llevaron ITIAN e IP donde la frecuencia de MR fue 236 (65.55%) y 108 (38.57%) respectivamente.

En las tablas 11b-j presentamos una descripción detallada de todas las MR (incluyendo mutaciones menores y polimórficas) más frecuentes según grupo de riesgo y tipo de resistencia. Para evitar el problema de comparaciones múltiples, se comparó los 3 grupos de riesgo mediante una sola prueba utilizando el test exacto de Fisher, analizándose posteriormente las diferencias.

Tabla 11a. Mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 más frecuentemente encontradas en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutaciones	Pacientes (%)
Global	852 (100)
IP	134 (15.73)
L90M	58 (6.81)
M46IL	56 (6.57)
V82A	32 (3.76)
ITIAN	275 (32.28)
M184VI	177 (20.77)
M41L	79 (9.27)
ITINN	190 (22.3)
K103N	120 (14.08)
Adquirida	278 (100)
IP	108 (38.85)
L90M	47 (16.84)
M46IL	42 (15.05)
ITIAN	236 (84.89)
M184VI	157 (56.27)
M41L	65 (23.30)
ITINN	163 (58.63)
K103N	105 (37.63)
Transmitida	30 (100)
IP	11 (36.67)
V32I	4 (10)
ITIAN	13 (43.33)
M41L	5 (12)
ITINN	13 (43.33)
K103N	6 (15)

Tabla 11b. Mutaciones de resistencia a inhibidores de la proteasa encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			P
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	852 (100)	334 (100)	235 (100)	159 (100)	
L24I	6 (0.70)	2 (0.60)	1 (0.43)	0	1
D30N	10 (1.17)	8 (2.40)	0	0	0.010
V32I	17 (2.00)	8 (2.40)	2 (0.85)	2 (1.26)	0.386
M46I	56 (6.57)	19 (5.69)	12 (5.11)	2 (1.26)	0.047
M47V	11 (1.29)	4 (1.20)	1 (0.43)	2 (1.26)	0.620
G48V	3 (0.35)	1 (0.30)	0	0	1
F53LY	7 (0.82)	2 (0.60)	1 (0.43)	0	1
I54V	44 (5.16)	17 (5.09)	6 (2.55)	4 (2.52)	0.216
I54TAS	3 (0.35)	2 (0.60)	0	0	0.703
I54M	4 (0.47)	2 (0.60)	1 (0.43)	0	1
G73STCA	9 (1.06)	3 (0.90)	1 (0.43)	0	0.537
L76V	3 (0.35)	2 (0.60)	0	0	0.703
V82A	32 (3.76)	15 (4.49)	6 (2.55)	0	0.010
V82F	5 (0.59)	3 (0.90)	0	0	0.320
V82TS	7 (0.82)	3 (0.90)	3 (1.28)	0	0.427
I84V	21 (2.46)	5 (1.50)	6 (2.55)	4 (2.52)	0.627
I85V	5 (0.59)	1 (0.30)	2 (0.85)	0	0.601
N88D	12 (1.41)	7 (2.10)	0	0	0.023
N88S	5 (0.59)	5 (1.50)	0	0	0.071
L90M	58 (6.81)	24 (7.19)	9 (3.83)	3 (1.89)	0.023

Tabla 11c. Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos y nucleótidos encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			P
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	852 (100)	334 (100)	235 (100)	159 (100)	
M41L	79 (9.27)	25 (7.49)	14 (5.96)	9 (5.66)	0.746
K65R	26 (3.05)	11 (3.29)	6 (2.55)	4 (2.52)	0.881
D67N	57 (6.69)	19 (5.69)	13 (5.53)	3 (1.89)	0.142
D67EGSTQH	4 (0.47)	1 (0.30)	2 (0.85)	0	0.601
T69D	18 (2.11)	6 (1.80)	2 (0.85)	1 (0.63)	0.508
K70R	43 (5.05)	16 (4.79)	13 (5.53)	1 (0.63)	0.019
L74IV	29 (3.40)	10 (2.99)	5 (2.13)	1 (0.63)	0.260
V75M	8 (0.94)	4 (1.20)	2 (0.85)	0	0.495
V75SAL	11 (1.29)	5 (1.50)	1 (0.43)	1 (0.63)	0.548
F77L	6 (0.70)	4 (1.20)	1 (0.43)	0	0.520
Y115F	5 (0.59)	2 (0.60)	1 (0.43)	1 (0.63)	1
Q151M	5 (0.59)	1 (0.30)	1 (0.43)	1 (0.63)	0.795
M184VI	177 (20.77)	85 (25.45)	26 (11.06)	17 (10.69)	0.000
L210W	48 (5.63)	16 (4.79)	9 (3.83)	2 (1.26)	0.132
T215Y	76 (8.92)	30 (8.98)	12 (5.11)	7 (4.40)	0.098
T215F	17 (2.00)	6 (1.80)	4 (1.70)	2 (1.26)	1
T215SCDEIVALN	29 (3.40)	14 (4.19)	5 (2.13)	3 (1.89)	0.279
K219QE	37 (4.34)	11 (3.29)	13 (5.53)	5 (3.14)	0.353
K219NR	14 (1.64)	6 (1.80)	0	1 (0.63)	0.059

Tabla 11d. Mutaciones de resistencia a Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			P
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	852 (100)	334 (100)	235 (100)	159 (100)	
L100I	17 (2.00)	5 (1.50)	6 (2.55)	1 (0.63)	0.328
K101E	15 (1.76)	5 (1.50)	3 (1.28)	2 (1.26)	1
K101P	5 (0.59)	4 (1.20)	0	0	0.148
K103N	120 (14.08)	55 (16.47)	25 (10.64)	14 (8.81)	0.031
K103S	5 (0.59)	2 (0.60)	0	0	0.703
V106A	5 (0.59)	2 (0.60)	1 (0.43)	0	1
Y181C	29 (3.40)	13 (3.89)	5 (2.13)	3 (1.89)	0.376
Y188H	3 (0.35)	0	1 (0.43)	0	0.540
Y188L	13 (1.53)	5 (1.50)	3 (1.28)	2 (1.26)	1
G190A	22 (2.58)	12 (3.59)	3 (1.28)	2 (1.26)	0.162
G190EQ	5 (0.59)	1 (0.30)	3 (1.28)	0	0.269
G190S	9 (1.06)	4 (1.20)	2 (0.85)	0	0.495
P225H	11 (1.29)	2 (0.60)	4 (1.70)	4 (2.52)	0.151
M230L	3 (0.35)	3 (0.90)	0	0	0.319

Tabla 11e. Mutaciones de resistencia transmitida a Inhibidores de la proteasa encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			<i>P</i>
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	366 (100)	99 (100)	158 (100)	102 (100)	
V32I	4 (1.09)	2 (2.02)	1 (0.63)	1 (0.98)	0.698
M46I/L	3 (0.82)	0	3 (1.90)	0	0.258
L90M	3 (0.82)	2 (2.02)	1 (0.63)	0	0.358

Tabla 11f. Mutaciones de resistencia transmitida a Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos y nucleótidos encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			<i>P</i>
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	366 (100)	99 (100)	158 (100)	102 (100)	
M41L	5 (1.37)	1 (1.01)	2 (1.27)	1 (0.98)	1
M184VI	3 (0.82)	2 (2.02)	0	1 (0.98)	0.106
T215Y	3 (0.82)	1 (1.01)	1 (0.63)	0	0.749
T215SCDEIVALN	8 (2.19)	4 (4.04)	3 (1.90)	1 (0.98)	0.345
K219QE	4 (1.09)	1 (1.01)	2 (1.27)	1 (0.98)	1

Tabla 11g. Mutaciones de resistencia transmitida a Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			<i>P</i>
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	366 (100)	99 (100)	158 (100)	102 (100)	
K103N	6 (1.64)	2 (2.02)	1 (0.63)	2 (1.96)	0.607
G190A	3 (0.82)	2 (2.02)	1 (0.63)	0	0.358

Tabla 11h. Mutaciones de resistencia adquirida a Inhibidores de la proteasa encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			P
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	417 (100)	229 (100)	74 (100)	55 (100)	
L24I	4 (0.96)	2 (0.87)	1 (1.35)	0	0.737
D30N	9 (2.16)	8 (3.49)	0	0	0.158
V32I	10 (2.40)	6 (2.62)	1 (1.35)	1 (1.82)	1
M46I	42 (10.07)	19 (8.30)	9 (12.16)	2 (3.64)	0.245
M47V	9 (2.16)	4 (1.75)	1 (1.35)	2 (1.82)	1
G48V	3 (0.72)	1 (0.44)	0	0	1
F53LY	5 (1.20)	2 (0.87)	1 (1.35)	0	0.737
I54V	37 (8.87)	17 (7.42)	6 (8.11)	4 (7.27)	0.957
I54TAS	3 (0.72)	2 (0.87)	0	0	1
I54M	3 (0.72)	1 (0.44)	1 (1.35)	0	0.589
G73STCA	8 (1.92)	3 (1.31)	1 (1.35)	0	1
V82A	28 (6.71)	15 (6.55)	6 (8.11)	0	0.01
V82F	4 (0.96)	3 (1.31)	0	0	1
V82TS	6 (1.44)	3 (1.31)	3 (4.05)	0	0.187
I84V	16 (3.84)	4 (1.75)	6 (8.11)	3 (5.45)	0.020
I85V	2 (0.48)	1 (0.44)	1 (1.35)	0	0.589
N88D	8 (1.92)	6 (2.62)	0	0	0.316
N88S	4 (0.96)	4 (1.75)	0	0	0.783
L90M	47 (11.27)	22 (9.61)	8 (10.81)	3 (5.45)	0.596

Tabla 11i. Mutaciones de resistencia adquirida a Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos y nucleótidos encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	UDVP	Grupo de Riesgo		P
			HSH	Heterosexuales	
Pacientes	417 (100)	229 (100)	74 (100)	55 (100)	
M41L	65 (15.59)	24 (10.48)	12 (16.22)	8 (14.55)	0.294
K65R	24 (5.76)	11 (4.80)	6 (8.11)	4 (7.27)	0.407
D67N	46 (11.03)	19 (8.30)	12 (16.22)	2 (3.64)	0.033
D67EGSTQH	4 (0.96)	1 (0.44)	2 (2.70)	0	0.168
T69D	15 (3.60)	6 (2.62)	2 (2.70)	0	0.664
K70R	39 (9.35)	15 (6.55)	13 (17.57)	1 (1.82)	0.003
L74IV	23 (5.52)	10 (4.37)	5 (6.76)	1 (1.82)	0.416
V75M	6 (1.44)	3 (1.31)	2 (2.70)	0	0.524
V75SAL	7 (1.68)	5 (2.18)	0	1 (1.82)	0.494
F77L	4 (0.96)	3 (1.31)	1 (1.35)	0	1
Y115F	4 (0.96)	2 (0.87)	1 (1.35)	1 (1.82)	0.449
Q151M	4 (0.96)	1 (0.44)	1 (1.35)	1 (1.82)	0.289
M184VI	157 (37.65)	83 (36.24)	26 (35.14)	16 (29.09)	0.639
L210W	38 (9.11)	14 (6.11)	9 (12.16)	2 (3.64)	0.125
T215Y	63 (15.11)	29 (12.66)	11 (14.86)	7 (12.73)	0.803
T215F	16 (3.84)	6 (2.62)	4 (5.41)	2 (3.64)	0.385
T215SCDEIVALN	19 (4.56)	9 (3.93)	2 (2.70)	2 (3.64)	1
K219QE	30 (7.19)	10 (4.37)	11 (14.86)	4 (7.27)	0.009
K219NR	10 (2.40)	6 (2.62)	0	1 (1.82)	0.454

Tabla 11j. Mutaciones de resistencia adquirida a Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos encontradas en los pacientes con VIH-1 y test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Mutación	Total	Grupo de Riesgo			P
		UDVP	HSH	Heterosexuales	
Pacientes	417 (100)	229 (100)	74 (100)	55 (100)	
L100I	16 (3.84)	5 (2.18)	6 (8.11)	1 (1.82)	0.053
K101E	12 (2.88)	5 (2.18)	2 (2.70)	2 (3.64)	0.693
K101P	4 (0.96)	4 (1.75)	0	0	0.782
K103N	105 (25.18)	53 (23.14)	24 (32.43)	12 (21.82)	0.199
K103S	4 (0.96)	2 (0.87)	0	0	1
V106A	5 (1.20)	2 (0.87)	1 (1.35)	0	0.734
Y181C	25 (6.00)	12 (5.24)	5 (6.76)	3 (5.45)	0.841
Y188L	12 (2.88)	5 (2.18)	3 (4.05)	2 (3.64)	0.562
G190A	18 (4.32)	10 (4.37)	2 (2.70)	2 (3.64)	0.922
G190EQ	5 (1.20)	1 (0.44)	3 (4.05)	0	0.045
G190S	7 (1.68)	4 (1.75)	2 (2.70)	0	0.702
P225H	10 (2.40)	2 (0.87)	4 (5.41)	3 (5.45)	0.017
M230L	3 (0.72)	3 (1.31)	0	0	1

5. Frecuencia de MR de doble y triple clase

Las tablas 12a-c muestran la frecuencia de mutaciones de resistencia de doble y triple clase según el grupo de riesgo en los pacientes estudiados. A través del test no paramétrico, test exacto de Fisher, se comparó 1:1 la presencia de MR en cada grupo de riesgo según el tipo de adquisición de resistencia. En el análisis se incluyó sólo a los sujetos que presentaron MR en el test genotípico

Tabla 12a. Multirresistencia al tratamiento antirretroviral de doble y triple clase en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014.

	Total (%)	Grupo de Riesgo		
		UDVP (%) [p]	HSH (%) [p]	HTX (%) [p]
	336 (100)	159 (100)	63 (100)	40 (100)
Doble clase				
IP/ITINN	4 (1.19)	3 (1.89) [0.348]	0	1 (2.5) [0.399]
ITIAN/ITINN	81 (24.11)	37 (23.27) [0.799]	19 (30.16) [0.252]	12 (30) [0.430]
IP/ITIAN	53 (15.77)	33 (20.75) [0.024]	4 (6.35) [0.021]	5 (12.5) [0.650]
Triple clase				
IP/ITIAN/ITINN	62 (18.45)	23 (14.53) [0.091]	14 (22.22) [0.374]	1 (2.5) [0.004]

Tabla 12b. Multirresistencia al tratamiento antirretroviral de doble y triple clase en los pacientes con resistencia adquirida que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014.

	Total (%)	UDVP (%) [p]	Grupo de Riesgo HSH (%) [p]	HTX (%) [p]
	278 (100)	147 (100)	53 (100)	33 (100)
Doble clase				
IP/ITINN	3 (1.08)	2 (1.36) [1]	0	1 (3.03) [0.316]
ITIAN/ITINN	78 (28.06)	37 (25.17) [0.286]	19 (35.85) [0.176]	12 (36.36) [0.302]
IP/ITIAN	45 (16.19)	30 (20.41) [0.050]	3 (5.66) [0.021]	5 (15.15) [1]
Triple clase				
IP/ITIAN/ITINN	51 (18.34)	23 (15.64) [0.277]	13 (24.53) [0.277]	1 (3.03) [0.014]

Tabla 12c. Multirresistencia al tratamiento antirretroviral de doble y triple clase en los pacientes con resistencia transmitida que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014.

	Total (%)	UDVP (%) [p]	Grupo de Riesgo HSH (%) [p]	HTX (%) [p]
	30 (100)	11 (100)	10 (100)	7 (100)
Doble clase				
IP/ITINN	1 (3.33)	1 (9.09) [0.367]	0	0
ITIAN/ITINN	0	0	0	0
IP/ITIAN	4 (13.33)	3 (27.27) [0.126]	1 (10) [1]	0
Triple clase				
IP/ITIAN/ITINN	1 (3.33)	0	1 (10) [0.333]	0

6. Frecuencia de MR adquirida según coformulaciones del TAR

Realizamos un análisis descriptivo y de regresión logística sólo en el grupo de 417 pacientes en fracaso virológico. En dicho grupo 238 pacientes (57.1%) llevaron alguna coformulación durante el período de estudio.

Al comparar a aquellos pacientes que llevaron alguna vez una coformulación (60.5%) con los pacientes que llevaron tratamientos individuales (83.9%) encontramos en el primer grupo una menor presencia de mutaciones (OR 0.27; IC 95%: 0.12-0.46; $p < 0.001$). Al incluir al estado de inmunosupresión junto a la presencia de tratamientos coformulados en el análisis, observamos que los linfocitos CD4 mayores o iguales a 100 células/uL se asociaron a una tendencia de menor presencia de mutaciones, pero sin significación estadística (OR 0.72; IC95%: 0.37-1.40; $p = 0.33$).

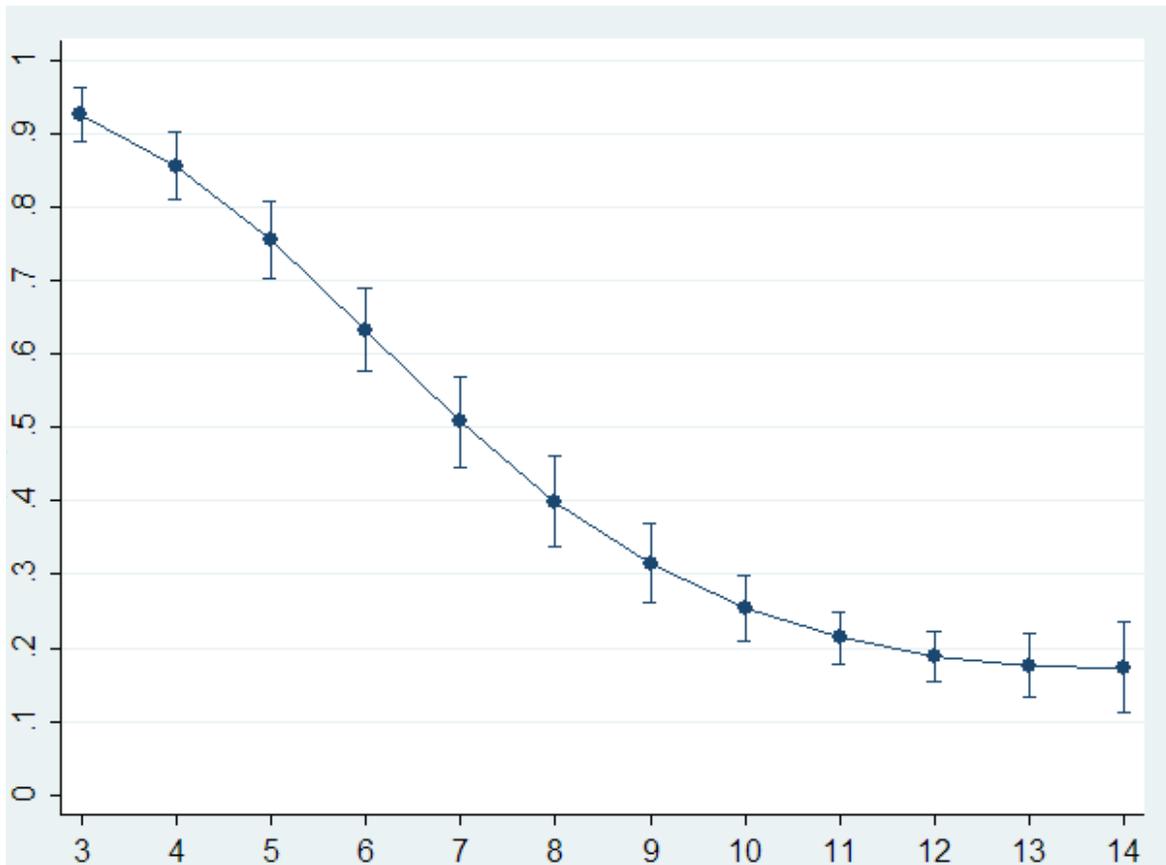
Evolución de la frecuencia anual de MR

Al evaluar la evolución de las MR, incluimos en el análisis todas las mutaciones descritas según la base de Stanford (32), no solo las mayores sino también las mutaciones menores y polimórficas. La tabla 13 muestra la evolución de la proporción de MR en dichos pacientes. Se puede observar que el componente lineal fue estadísticamente significativo, señalando un descenso de la frecuencia de mutaciones a lo largo de los años (OR 0.38; IC95%: 0.28-0.51; $p < 0.001$). Además apreciamos un componente curvo al final de los años de estudio (OR 1.04; IC95% 1.02-1.05; $p < 0.001$), que señala una tendencia a estabilizarse asintóticamente ligeramente por debajo de 0.2 (v.g. 20%). Lo cual también puede observarse en la figura 1.

Tabla 13. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Resistencia	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	0.38	0.28-0.51	<0.001
Tiempo en años (curvatura)	1.04	1.02-1.05	<0.001

Figura 1. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014



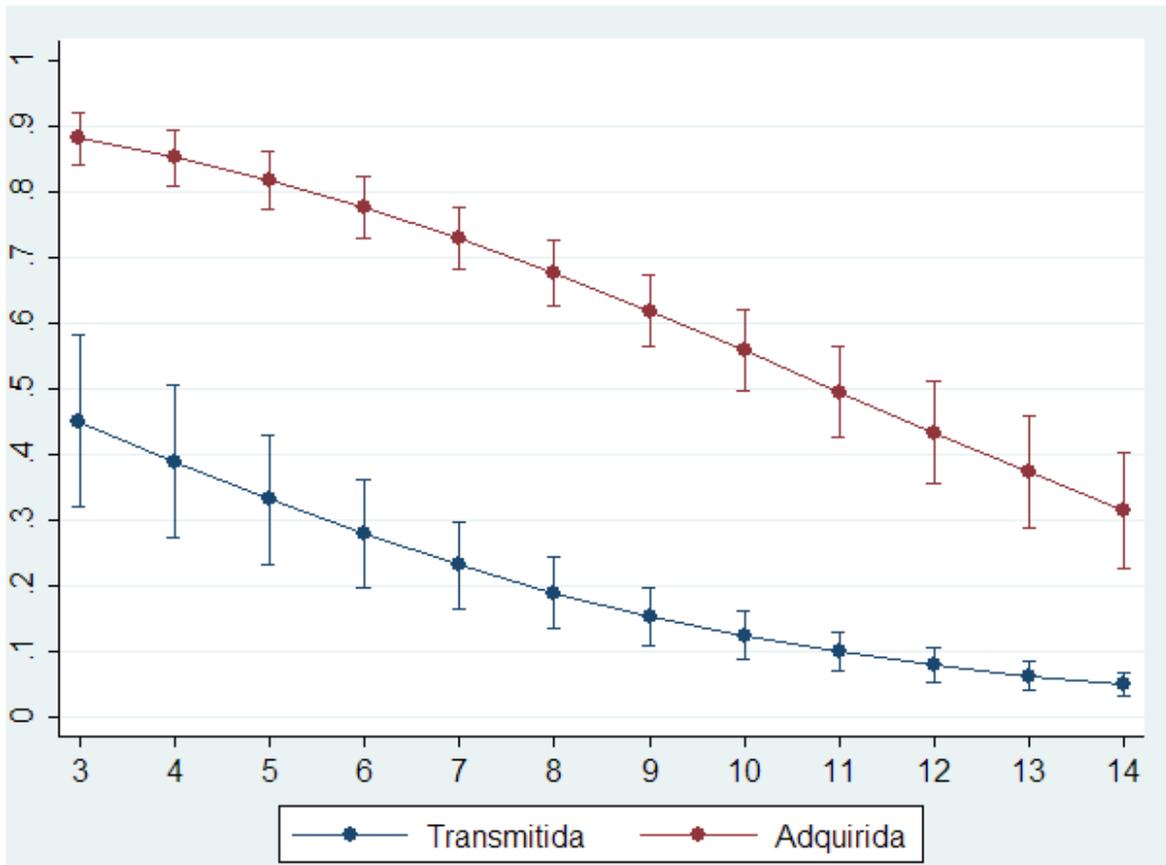
1. Evolución de la frecuencia anual de MR transmitida y adquirida

La tabla 14 y la figura 2 muestran la evolución de las MR transmitida y adquirida en los pacientes estudiados. Se pudo observar que la frecuencia de MR transmitida y adquirida disminuyó durante el periodo de estudio (OR 0.78; IC95%: 0.73-0.82; $p < 0.001$). La posibilidad de presentar MR adquiridas fue casi 9 veces mayor que las MR transmitidas (OR 8.96; IC95%: 5.88-13.64; $p < 0.001$).

Tabla 14. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia transmitida y adquirida del VIH-1 en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Resistencia	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	0.78	0.73-0.82	<0.001
Prueba de coincidencia			
Transmitida	Referencia		
Adquirida	8.96	5.88-13.64	<0.001

Figura 2. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia transmitida y adquirida del VIH-1 en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014



2. Evolución de la frecuencia anual de MR según grupo de riesgo

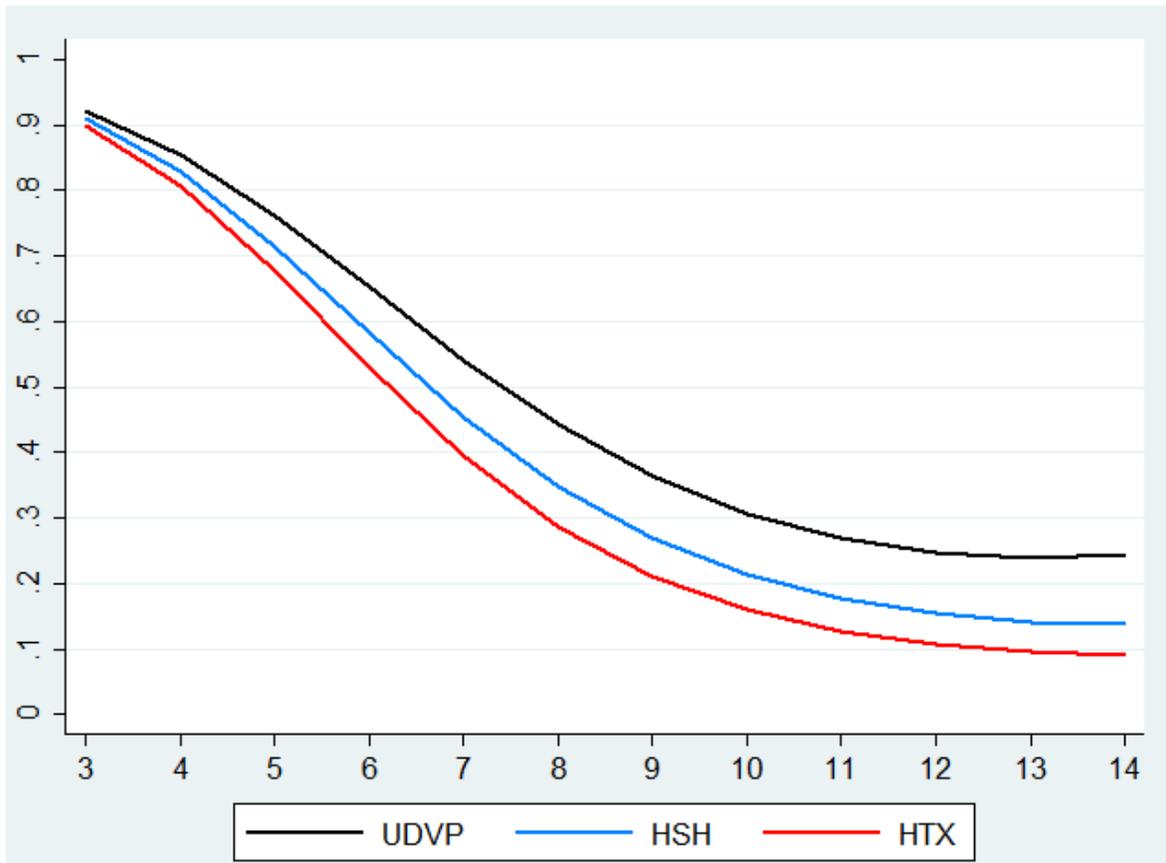
La tabla 15 y la figura 3 muestran la evolución de las MR en los pacientes estudiados según el grupo de riesgo. Se observa que el componente lineal fue estadísticamente significativo para los 3 grupos de riesgo, señalando un descenso de la frecuencia de mutaciones a lo largo de los años (OR 0.39; IC95%: 0.28-0.55; $p=0.000$), existiendo un componente curvo estadísticamente significativo (OR 1.03; IC95%: 1.02-1.06; $p=0.001$) que indica que el descenso tendió a estabilizarse en años recientes.

La frecuencia de mutaciones en el grupo HSH fue 1.33 veces mayor que en el grupo HTX sin alcanzar significación estadística (OR 1.33; IC95%: 0.79-2.27; $p=0.286$). En cambio, la frecuencia de mutaciones en el grupo UDVP fue 2.13 veces mayor que en el grupo HTX, diferencia que sí fue estadísticamente significativa (OR 2.13; IC 95%: 1.30-3.47; $p=0.003$).

Tabla 15. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según grupo de riesgo en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Resistencia	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	0.39	0.28-0.55	<0.001
Tiempo en años (curvatura hacia arriba)	1.03	1.02-1.06	0.001
Prueba de coincidencia			
HTX	Referencia		
HSH	1.33	0.79-2.27	0.286
UDVP	2.13	1.30-3.47	0.003

Figura 3. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según grupo de riesgo en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014



Al analizar la tendencia de MR para los 3 grupos de riesgo en los individuos con resistencia transmitida, no encontramos ninguna variación a lo largo del tiempo ni diferencia entre grupos (Tabla 16). Por su parte, los individuos con resistencia adquirida, mostraron cierta tendencia a la disminución temporal, pero tampoco apreciamos diferencias entre grupos de riesgo (Tabla 17).

Tabla 16. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia transmitida del VIH-1 según grupo de riesgo en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Resistencia	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	1.47	0.37-5.73	0.582
Tiempo en años (curvatura)	0.97	0.91-1.04	0.394
Prueba de coincidencia			
HTX	Referencia		
HSH	0.26	0.00-29.03	0.574
UDVP	1.40	0.01-230.05	0.898

Tabla 17. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia adquirida del VIH-1 según grupo de riesgo en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Resistencia	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	0.53	0.32-0.89	0.016
Tiempo en años (curvatura)	1.02	0.99-1.04	0.224
Prueba de coincidencia			
HTX	Referencia		
HSH	0.80	0.07-9.73	0.864
UDVP	0.49	0.06-4.09	0.511

3. Evolución de la frecuencia anual de MR según TAR

La evolución de las MR según la enzima diana del TAR se ha calculado por separado para el grupo IP, ITIAN e ITINN, mostrándose las tendencias superpuestas en la figura 4. En general, la evolución para el grupo IP, ITIAN e ITINN tendió a la disminución, pero a partir de 2011 se observa una tendencia al aumento de las MR que resultaron estadísticamente significativas para los grupos ITIAN (tabla 18c: OR 1.01; IC95%: 1.00-1.02; $p=0.000$) e ITINN (tabla 18d: OR 1.01; IC95%: 1.00-1.01; $p=0.004$), lo que se refleja en la curvatura hacia arriba en las líneas roja y verde, respectivamente.

Los detalles de los modelos estadísticos utilizados se muestran en las tablas 18a a 18d.

Figura 4. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la proteasa y transcriptasa inversa del VIH-1 en los pacientes con test de resistencia del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España, durante 2003 a 2014.

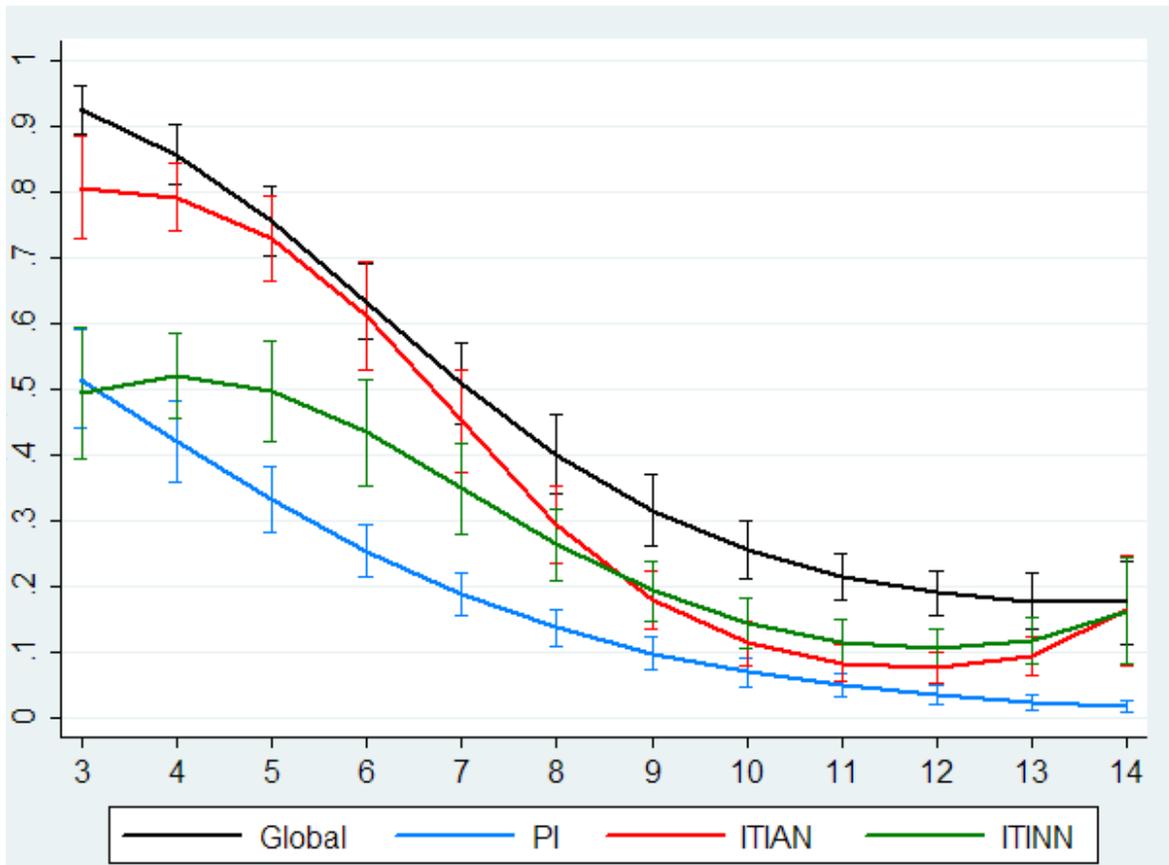


Tabla 18a. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la proteasa y transcriptasa inversa del VIH-1 en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014 (figura 4, línea negra)

	OR	IC95%	P
Todos			
Tiempo en años (lineal)	0.38	0.28-0.51	<0.001
Tiempo en años (curvatura)	1.04	1.02-1.05	<0.001

Tabla 18b. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de proteasa en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014 (figura 4, línea azul)

	OR	IC95%	P
Inhibidores proteasa			
Tiempo en años (lineal)	0.68	0.64-0.73	<0.001

Tabla 18c. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores análogos a nucleósidos de transcriptasa inversa en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014 (figura 4, línea roja)

	OR	IC95%	P
Inhibidores análogos a nucleósidos de Transcriptasa Inversa			
Tiempo en años (lineal)	4.03	1.15-14.21	0.030
Tiempo en años (curvatura hacia abajo)	0.76	0.64-0.89	0.001
Tiempo en años (curvatura hacia arriba)	1.01	1.01-1.02	<0.001

Tabla 18d. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores no-análogos a nucleósidos de transcriptasa inversa en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014 (figura 4, línea verde)

	OR	IC95%	P
Inhibidores no-análogos a nucleósidos de Transcriptasa Inversa			
Tiempo en años (lineal)	3.46	1.12-10.65	0.031
Tiempo en años (curvatura hacia abajo)	0.81	0.70-0.94	0.006
Tiempo en años (curvatura hacia arriba)	1.01	1.00-1.01	0.004

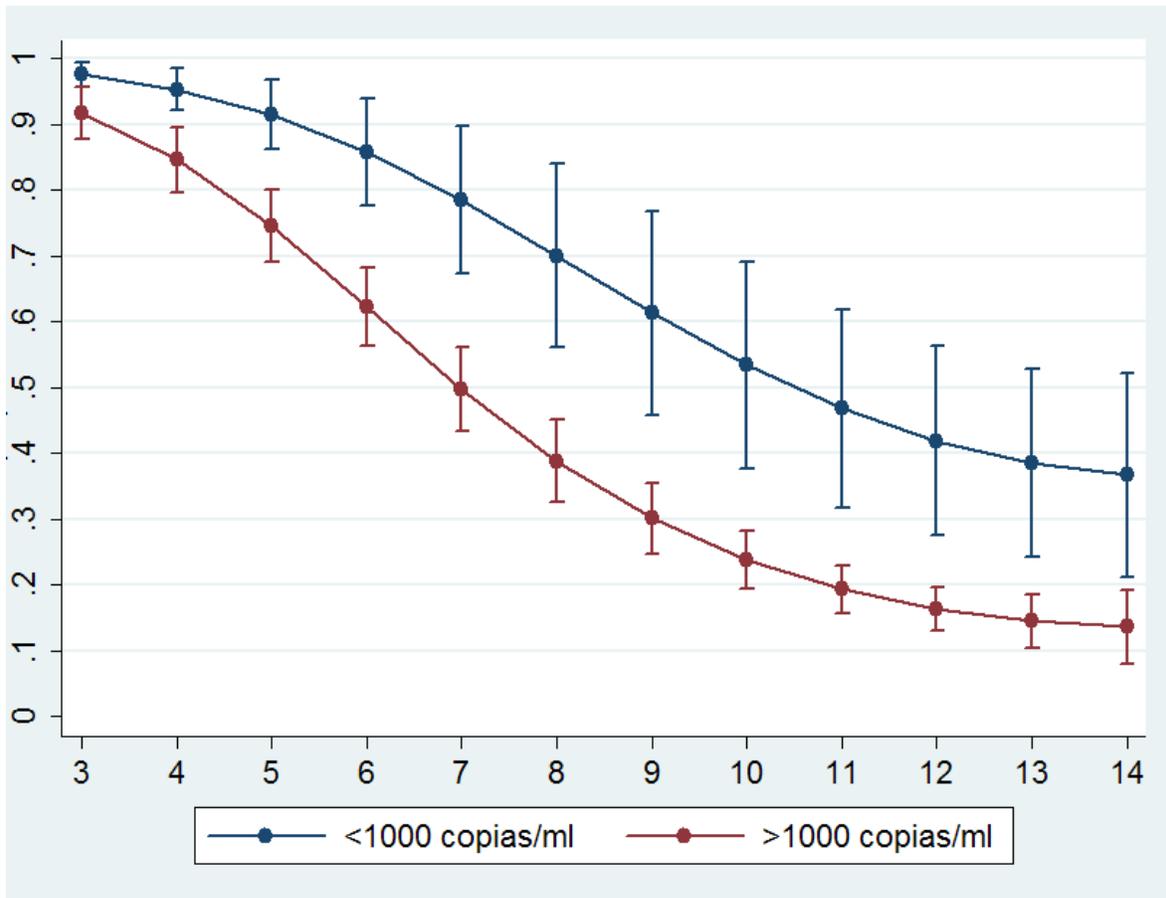
4. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones según situación inmunológica

La tabla 19 y la figura 5 muestran la evolución de las MR en los pacientes estudiados según la carga viral. En términos generales se puede observar que el componente lineal fue estadísticamente significativo, señalando un descenso de la frecuencia de mutaciones a lo largo de los años (OR 0.40; IC95%: 0.29-0.55; $p < 0.001$). El componente curvatura fue también significativo (OR 1.03; IC95%: 1.01-1.05; $p = 0.001$), señalando una tendencia a estabilizarse en los últimos años. Además se observaron trayectorias separadas para los grupos según la carga viral, es decir, carga viral > 1000 copias/ml se asoció con disminución del riesgo de presentar mutaciones (OR 0.27; IC95%: 0.14-0.51; $p < 0.001$).

Tabla 19. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según la carga viral en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	0.40	0.29-0.55	< 0.001
Tiempo en años (curvatura)	1.03	1.01-1.05	0.001
Prueba de coincidencia			
CV < 1000 copias/ml	Referencia		
CV > 1000 copias/ml	0.27	0.14-0.51	< 0.001

Figura 5. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según la carga viral en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

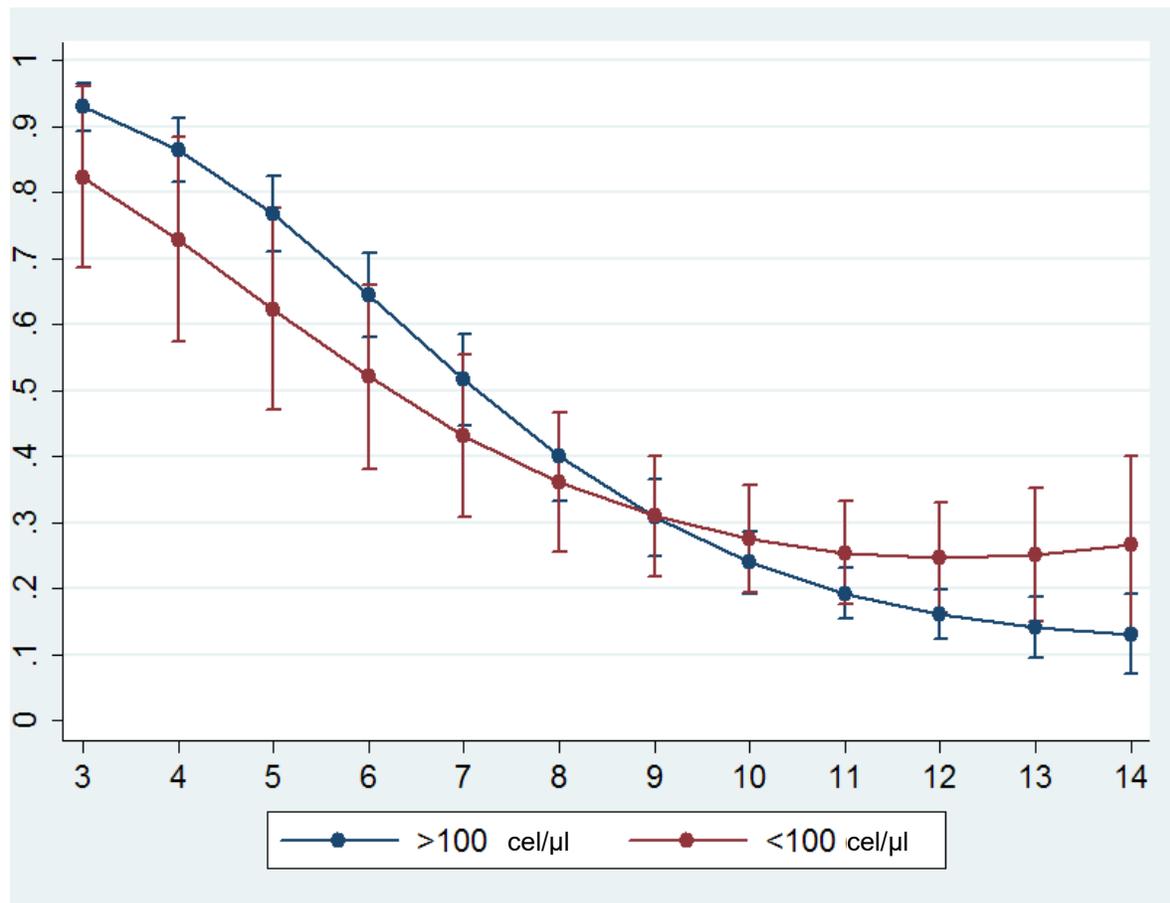


La tabla 20 y la figura 6 muestran la evolución descendente de las MR en los pacientes estudiados según el nivel de linfocitos CD4 desde el año 2003 (OR 0.39; IC95%: 0.28-0.53; p<0.001), que luego se atenúa hacia el 2014 (OR 1.03; IC95%: 1.01-1.05; p=0.001). En términos globales se puede observar que en el 2003, los pacientes con <100 linfocitos CD4/ μ l estuvieron asociados a menos MR que los pacientes con >100 linfocitos CD4/ μ l. Dicha tendencia se invirtió en el tiempo (OR 1.19; IC95%: 1.04-1.36; p=0.009), y así, en el 2014 presentaron más MR aquellos con >100 linfocitos CD4/ μ l.

Tabla 20. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según el nivel de linfocitos CD4 en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014

Resistencia	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	0.39	0.28-0.53	0.000
Tiempo en años (curvatura)	1.03	1.01-1.05	0.001
Prueba de coincidencia			
CD4 >100 células/ μ l	Referencia		
CD4 <100 células/ μ l	0.21	0.06-0.78	0.020
Prueba de entrecruzamiento	1.19	1.04-1.36	0.009

Figura 6. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según el nivel de linfocitos CD4 en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014



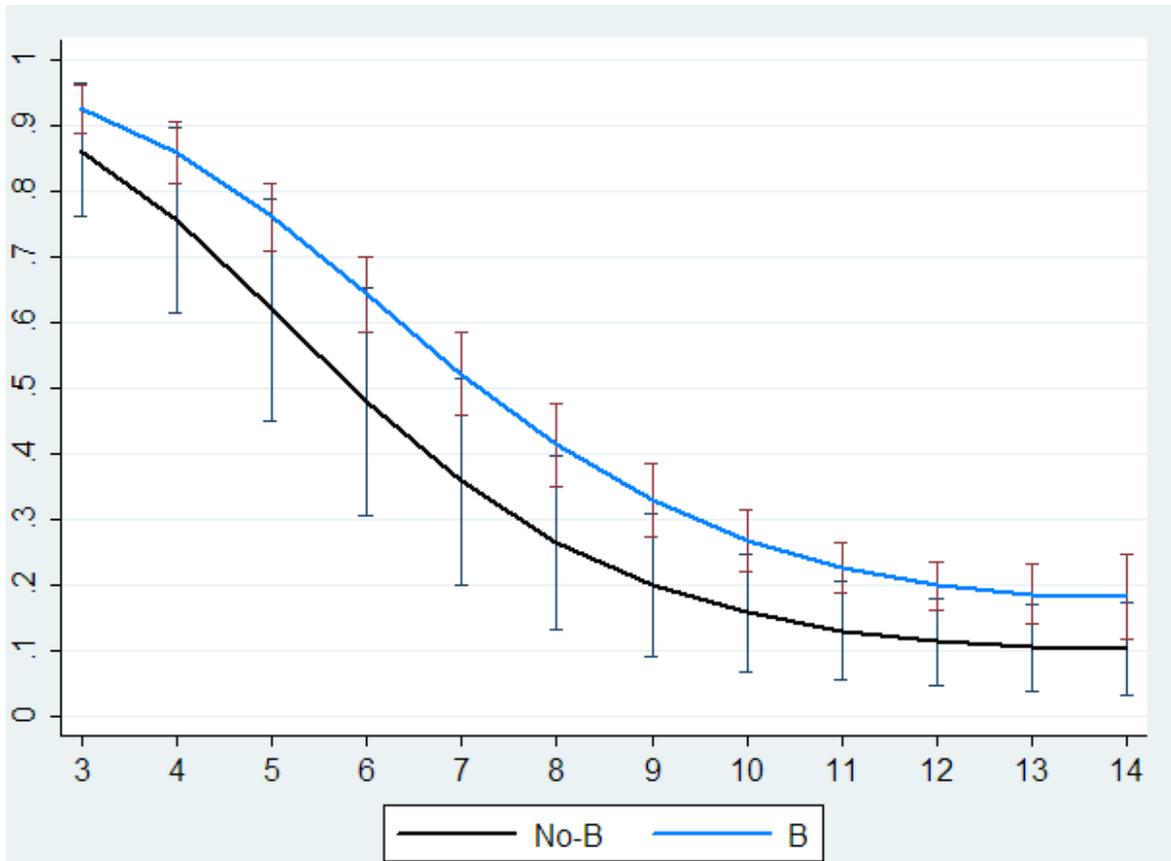
5. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones según el subtipo VIH-1

La tabla 21 y la figura 7 muestran la evolución de las MR en los pacientes estudiados según el subtipo VIH-1. En términos globales se puede observar que según el subtipo VIH-1 el componente lineal fue estadísticamente significativo, señalando un descenso de la frecuencia de mutaciones a lo largo de los años (OR 0.39; IC95%: 0.28-0.53; $p < 0.001$). El componente curvatura fue también significativo (OR 1.04; IC95%: 1.02-1.05; $p < 0.001$). La presencia del subtipo B presentó 1.96 veces más mutaciones que el subtipo no-B (OR 1.96; IC95%: 0.99-3.88; $p = 0.055$).

Tabla 21. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según la presencia del subtipo B en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014.

Resistencia	OR	IC95%	P
Tiempo en años (lineal)	0.39	0.28-0.53	<0.001
Tiempo en años (curvatura)	1.04	1.02-1.05	<0.001
Prueba de coincidencia			
Subtipo No B	Referencia		
Subtipo B	1.96	0.99-3.88	0.055

Figura 7. Evolución de la frecuencia anual de mutaciones asociadas a resistencia del VIH-1 según la presencia del subtipo B en los pacientes con test de resistencia que se atendieron en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante 2003 a 2014.



Discusión

En nuestra población de estudio la resistencia al VIH-1 disminuyó entre los años 2003 y 2014. Dicho fenómeno se ha visto reflejado también en otros estudios en países de altos recursos, incluyendo a España (10,23–26,78). Sin embargo, el modelo de regresión a nivel general mostró una clara estabilidad alrededor del 20% en la evolución de MR a partir del año 2011. Al ajustar los datos según variables clínicas, se pudo reproducir dicha estabilidad para los tres grupos de riesgo, el subtipo B, no-B, carga viral $>ó<1000$ copias/ml, y CD4 <100 células/ μ l. Incluso apreciamos un aumento de resistencia a ITINN e ITIAN. No obstante, analizando separadamente resistencia transmitida y adquirida la frecuencia de MR disminuyó sostenidamente.

Observamos mayor frecuencia de MR adquirida que transmitida. Al analizar la tendencia según resistencia transmitida y adquirida, apreciamos una disminución constante durante el período de estudio para ambas. La tendencia de MR adquirida encontrada en nuestro estudio es comparable a los resultados de otros estudios en Europa (23,44). A pesar de que una cohorte objetivó también una tendencia negativa en el tiempo de resistencia transmitida (79), la mayoría de estudios que hemos revisado presenciaron una estabilización de dicha resistencia en los últimos años (44,45,80), e incluso en otros se llegó a observar un aumento (46,62). La constante de disminución de resistencia transmitida que nosotros encontramos, podría deberse a que representa las particularidades de nuestra población, posiblemente sobreestimada por el colectivo UDVP, ya que la mayoría de estudios que han apreciado una estabilización y/o aumento de resistencia transmitida, describen dicho fenómeno en el grupo HSH (26,62,81–84).

Además, encontramos una frecuencia de MR 2.13 veces mayor en el grupo UDVP y 1.33 veces mayor en el grupo HSH comparado con el grupo HTX. Al comparar el tipo de resistencia y el grupo de riesgo, observamos una asociación

significativa tanto para resistencia adquirida – UDVP y resistencia transmitida – HSH. Esta última asociación concuerda con la bibliografía revisada, donde se ha encontrado mayor frecuencia de MR, principalmente transmitida, en el grupo HSH (26,31,45,52). Asumimos que la asociación resistencia adquirida – UDVP se debe a la sobreestimación del colectivo UDVP en nuestro estudio, aunque en una revisión sistemática se apreció también una alta probabilidad de detectar resistencia transmitida en UDVP en los países que interpretaron las MR detectadas según la lista de vigilancia de la OMS (80). Pese a que en dicho estudio no se haya incluido resistencia adquirida ni específicamente TAM, las MR detectadas si fueron también interpretadas según la base de Stanford, como hemos utilizado nosotros a lo largo de nuestro estudio.

Al analizar la tendencia de MR durante el periodo de estudio según grupo de riesgo apreciamos un claro estancamiento en la curva de reducción de resistencia para los tres grupos (HSH, UDVP y HTX). Comparando dichos resultados con un estudio español, donde se apreció una tendencia al aumento de resistencia transmitida en el grupo HSH entre 2007 y 2008 (26), pensamos que la estabilización que encontramos en nuestro estudio podría estar ocultando un aumento de resistencia, por lo cual reproducimos el análisis diferenciando los grupos de riesgo según resistencia transmitida y adquirida. Las MR transmitida se presentaron prácticamente idénticas en el grupo UDVP y HSH, y las asociadas a resistencia adquirida predominantemente en el grupo UDVP. No encontramos ninguna variación en el tiempo para resistencia transmitida, ni tampoco asociación con ningún grupo de riesgo en particular, lo cual podría ser explicado por el relativamente bajo número de individuos con resistencia transmitida (30 [3.52%]) incluidos en nuestro estudio, ya que al analizar la resistencia adquirida, seguimos apreciando una disminución de la tendencia y una asociación estadísticamente significativa para cada grupo de riesgo.

Las MR más frecuentes a nivel global y asociadas a resistencia adquirida fueron L90M, M184IV y K103N. Las MR más frecuentes para resistencia

transmitida fueron V32I, M41L y K103N. Dichos resultados son comparables a otros estudios publicados (27,62–64).

Al comparar las MR encontradas según grupo de riesgo y tipo de resistencia, se observó a nivel global una asociación significativa entre el grupo de riesgo UDVP y las mutaciones a ITIAN M184VI, a ITINN K103N y a IP D30N, M46IL, V82A, N88D y L90M. Al reproducir el análisis para resistencia adquirida sólo se encontró significación estadística entre UDVP y V82A. Dichos resultados son comparables a otros estudios en diferentes regiones (85).

Sin embargo, al analizar el grupo de riesgo HSH, encontramos tanto a nivel global como para resistencia adquirida asociación con la MR K70R, lo cual podría estar reflejando el extensivo uso de AZT y D4T en dicho grupo en nuestra población (86,87). Se encontró además asociación para resistencia adquirida entre HSH y las MR I84V, D67N, K219QE, G190EQ y una tendencia muy cercana a la significación con la MR L100I. Además encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la MR P225H adquirida y el colectivo HTX.

Se observó predominantemente MR a ITIAN, seguido por ITINN e IP, observando una asociación muy significativa entre MR a ITIAN tanto para resistencia adquirida como transmitida, estos hallazgos son similares a los descritos en la literatura europea, incluyendo estudios españoles (48,63,88,89).

La resistencia a ITIAN e ITINN mostró tendencia al aumento a partir del 2011, a diferencia de las MR a IP, que mostraron una constante disminución, a pesar de que un gran porcentaje de individuos (69.3%) con historia previa de TAR había llevado IP.

Creemos que dichos resultados podrían deberse a la resistencia acumulada en nuestra población, ya que al menos un 89.1% de pacientes con historia de TAR había llevado alguna vez un ITIAN, ya sea individual o en coformulación, así como

al menos un 56.2% de individuos con historia previa de TAR habían llevado ITINN. Además, a principios de los años noventa, los pacientes infectados con VIH recibían monoterapias o terapias duales con ITIAN, apareciendo una rápida selección de virus resistentes. Asimismo, según la literatura revisada, se encontró en pacientes *naive* la mayor incidencia acumulada de resistencia para la combinación EFV/AZT (90). Por otro lado, en un metaanálisis se observó a nivel europeo un aumento anual de resistencia transmitida a ITINN, pero con una disminución también anual de resistencia transmitida a ITIAN (61). Por su parte, la constante disminución de las MR a los IP, pensamos que se debe sin duda a la casi exclusiva utilización de los mismos con potenciación en la última década.

Por contraste, al analizar la resistencia de cada clase antirretroviral en los individuos con historia previa de TAR que recibieron respectivamente fármacos de la misma clase, se apreció en primer lugar resistencia a ITINN, como también se apreció en una cohorte alemana (44).

El 54.8% de MR a ITIAN fueron TAM, encontrándose una asociación significativa entre el colectivo UDVP y resistencia adquirida; y el colectivo HSH y resistencia transmitida. Como ya hemos descrito anteriormente, posiblemente la asociación TAM – UDVP – Resistencia adquirida esté sobreestimada debido a la población mayoritaria de nuestro estudio.

En cuanto a la asociación muy significativa TAM – HSH – Resistencia transmitida podemos concluir que la resistencia transmitida en el grupo HSH ha sido un factor determinante para presentar TAM en nuestra cohorte, inclusive a pesar del no demasiado elevado porcentaje de TAM en pacientes *naive* que obtuvimos en nuestro estudio. Dicho resultado se pudo apreciar también en un estudio italiano (91), el cual describe un gran clúster desde 1981, incluyendo principalmente HSH, con la misma MR 219Q en todos los linajes, reflejando así el amplio uso de análogos de la timidina en regímenes subóptimos.

El 23.47% (200 pacientes) de nuestra población presentó MR a más de una clase antirretroviral, dicho porcentaje es algo más alto que otros estudios (92). En dicha población encontramos una asociación significativa entre resistencia de doble clase IP/ITIAN y los colectivos UDVP y HSH, así como entre resistencia de triple clase y el colectivo HTX. En cuanto a resistencia adquirida, se apreció una asociación significativa entre resistencia de doble clase IP/ITIAN y el colectivo HSH, así como entre resistencia de triple clase y el colectivo HTX. En cuanto a resistencia transmitida, debido al bajo número de sujetos encontrados, no obtuvimos significación estadística. Sólo hubo 1 individuo con resistencia transmitida de triple clase, siendo éste HSH. El fenómeno de multirresistencia apreciado en nuestro estudio concuerda con la literatura revisada (82,93,94), donde se observa claramente que el colectivo HSH sigue siendo un importante factor de riesgo tanto para la resistencia adquirida y transmitida.

El 89.4% de individuos incluidos en el estudio eran portadores del subtipo B, siendo la forma recombinante CRF02_AG la más frecuentemente encontrada dentro del subtipo no-B, sobre todo en los pacientes provenientes de África, lo cual concuerda con estudios europeos, incluyendo a España (27,95,96). Apreciamos una frecuencia de MR 1.96 veces mayor en los portadores del subtipo B comparado con el no-B, dato también similar con otros estudios, que explican dicho fenómeno debido a la baja exposición de los individuos portadores del subtipo no-B al TAR, ya que en su mayoría ocurre en población inmigrante proveniente de países con recursos limitados (95,97,98).

Cuando diferenciamos la tendencia según subtipo B y no-B, observamos una clara estabilización en la evolución de MR a partir del año 2011 para ambos subtipos. Al respecto hemos encontrado dos estudios que apreciaron el mismo fenómeno para resistencia transmitida en el subtipo B, pero observando un declive constante para el subtipo no-B (95,99). Ambos estudios analizaron las tendencias según clase antirretroviral, encontrándose sólo en uno de ellos una disminución significativa de MR a ITIAN en el subtipo B (95), en el resto de familias

antirretrovirales las tendencias permanecieron estables tanto para el subtipo B y no-B. Debido a dichas diferencias, creemos que existen dos factores importantes a tomar en cuenta en nuestro estudio. Primero, el TAR de nuestra población podría ser un factor influyente; sin embargo, no pudimos realizar el análisis al respecto; segundo, el 48% de los portadores del subtipo no-B en nuestro estudio proviene de Europa y por ello podríamos estar sobreestimando la tendencia encontrada.

Al analizar la evolución de MR según estado de inmunosupresión, observamos también una estabilización de la carga viral a partir del 2011. Además, se presentó una mayor proporción de MR en CV bajas (<1000 copias/ml), lo cual sugiere una posible pérdida de fitness viral inducida por MR, como se ha visto en otro estudio (95) o que la CV baja representa a los pacientes bajo TAR con mayor presión de selección que estaría favoreciendo el aumento de cepas virales resistentes. Además, observamos que la evolución de resistencia según nivel de linfocitos CD4 se invirtió a partir del 2009, es decir que encontramos en los últimos años de estudio una mayor frecuencia de MR en aquellos pacientes con linfocitos CD4 muy bajos. Este último hallazgo, podría explicarse debido al deterioro del sistema inmune en pacientes con fracaso virológico durante largo tiempo, tal cual se ha observado en otros estudios (70,100).

Nuestros resultados deben ser interpretados con precaución, ya que nuestro análisis estuvo sujeto a algunas limitaciones. Primero, el número de pacientes incluidos en algunos años fue relativamente pequeño, pero creemos que suficiente para establecer una tendencia fiable. Además, no podemos descartar el haber infraestimado algunos datos, incluyendo el número de estudios de resistencia realizados, aunque hemos hecho el máximo esfuerzo para recoger retrospectivamente la mayor información posible, pero los valores perdidos no fueron imputados. Segundo, el estudio fue realizado en un sólo centro. Al respecto, podemos argumentar no obstante favorablemente que, el CHGUV es el segundo hospital de la comunidad valenciana que mayor población concentra (10), el que trata más pacientes con infección VIH (11), y sobre todo, uno de los

hospitales que detecta más nuevos diagnósticos de infección VIH-1 (12), realizando desde siempre muchos estudios genotípicos de resistencia. Tercero, las estimaciones de prevalencia podrían ser mayores a las reales, ya que los pacientes atendidos en el CHGUV son pacientes complejos. Aun así, creemos que nuestro estudio permite posiblemente tener una aproximación objetiva a la tendencia de MR en nuestra comunidad.

Con nuestros resultados seguimos creyendo que la resistencia al tratamiento antirretroviral contra el VIH-1 sigue siendo un problema epidemiológico importante. La monitorización de mutaciones sigue siendo imprescindible para determinar si se requieren nuevos fármacos y para controlar la propagación de resistencia, sobre todo, en presencia de determinados factores de riesgo. Existe la necesidad de seguir controlando la resistencia al VIH-1, especialmente en grupos de riesgo, fracaso virológico con inhibidores de la transcriptasa inversa, carga viral <1000 copias/ml y en los pacientes altamente inmunosuprimidos. Se necesitan más estudios a gran escala en la Comunidad Valenciana, y en el global del país, para poder plantear recomendaciones epidemiológicas.

Conclusiones

1.-Nuestro estudio resalta la epidemiología y perfil clínico de las MR en los pacientes infectados con VIH-1 en el CHGUV del 2003 al 2014. Pesamos que puede ser un buen punto de partida para el global de la Comunidad.

2.-A pesar de la tendencia general a la disminución, existe variabilidad importante asociada a factores como grupos de riesgo (HSH, UDVP y HTX), subtipos (B y no-B), carga viral y niveles de células CD4, e incluso aumento de MR en los pacientes con TAR previo que incluyeron regímenes de ITIAN e ITINN.

3.- Casi una cuarta parte de nuestra población presentó MR a más de una clase antirretroviral, porcentaje mayor que otras series. Encontramos también una mayor frecuencia de resistencia de doble y triple clase en el grupo UDVP, así como también una mayor frecuencia de resistencia adquirida de triple clase en el colectivo HSH.

4.- Por familias de fármacos, la resistencia a ITIAN e ITINN mostró tendencia al aumento a partir del 2011, a diferencia de las MR a IP, que mostraron una constante disminución, a pesar de que un gran porcentaje de individuos con historia previa de TAR había llevado IP, quizás debido a su utilización en la última década casi exclusiva como potenciación.

5.-Más de la mitad de MR a ITIAN fueron TAM, encontrándose una asociación significativa entre el colectivo UDVP y resistencia adquirida; y el colectivo HSH y resistencia transmitida.

6.-Existe una necesidad de seguir realizando un control epidemiológico de la resistencia al VIH-1, fundamentalmente en los últimos años en el grupo de riesgo HSH, que suman la máxima incidencia de nuevos casos. Se hace indispensable

conocer el efecto de la introducción mayoritaria de las coformulaciones, IP potenciados, así como la introducción de los modernos INI.

Bibliografía

1. A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California [Internet]. [cited 2017 Sep 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001114.htm>
2. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. *N Engl J Med.* 1981 Dec 10;305(24):1425–31.
3. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 Sep;1(1):a006841.
4. García del Toro, Miguel. Tratamiento de rescate con cuádruple terapia y asociación de ritonaviraquinavir, en pacientes VIH con fallo terapéutico al tratamiento antirretroviral triple combinado [Tesi doctoral]. Universidad de Valencia, Departamento de Microbiología; 2001.
5. UNAIDS. Global AIDS Update 2016 | UNAIDS. Geneva; 2016 Jun.
6. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid: Plan Nacional sobre el SIDA - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.; 2016 Nov.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. The status of the HIV response in the European Union/European Economic Area, [Internet]. Stockholm / Copenhagen: European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe; 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Status-of-HIV-response-in-EU-EEA-2016-30-jan-2017.pdf>
8. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida (actualización 30 Junio del 2017). Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; 2017 Nov.
9. gTt-VIH | Tabla de fármacos antirretrovirales [Internet]. Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH. [cited 2015 Sep 10]. Available from: http://gtt-vih.org/aprende/publicaciones/tabla_farmacos_antirretrovirales_2011
10. Yang W-L, Kouyos R, Scherrer AU, Boni J, Shah C, Yerly S, et al. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan 9 [cited 2015 Apr 25]; Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jiv012>
11. García Prado J. Variaciones en el "fitness" del VIH-1 durante la Terapia Antirretroviral. Universidad Autónoma de Barcelona; 2005.
12. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):191–210.

13. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). 2018.
14. Brima N, Lampe FC, Copas A, Gilson R, Williams I, Johnson MA, et al. Early virological response to HIV treatment: can we predict who is likely to experience subsequent treatment failure? Results from an observational cohort study, London, UK. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):21567.
15. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med.* 1995 Apr 15;122(8):573-9.
16. O'Connor J, Smith C, Lampe FC, Johnson MA, Chadwick DR, Nelson M, et al. Durability of viral suppression with first-line antiretroviral therapy in patients with HIV in the UK: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2017 Jul;4(7):e295-302.
17. Swenson LC, Cobb B, Geretti AM, Harrigan PR, Poljak M, Seguin-Devaux C, et al. Comparative Performances of HIV-1 RNA Load Assays at Low Viral Load Levels: Results of an International Collaboration. Tang Y-W, editor. *J Clin Microbiol.* 2014 Feb;52(2):517-23.
18. 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. [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
19. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs.* 2012;72(9):e1-25.
20. Simon V, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: Implications for therapy. *Nature Reviews Microbiology.* 2003;1(3):181-90.
21. Perelson A, Neumann A, Markowitz M, Leonard J, Ho DD. HIV dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science.* 1996;(271):1582-6.
22. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 Drug Resistance Mutations: an Updated Framework for the Second Decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008;10(2):67-84.
23. Scherrer AU, von Wyl V, Yang W-L, Kouyos RD, Böni J, Yerly S, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 8;ciw128.
24. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, Labarga P, García F, Alejos-Ferreras B, et al. La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2011;29(09):645-53.
25. Ortega-González E, García-Deltoro M, López-Aldeguer J, Montero M, Gutiérrez F, Carmena J, et al. Trend of the prevalence of HIV-1 resistance mutations in the Valencian Autonomous Region (2004-2011), and its relation with the antiretroviral usage patterns. The RUVEN study (SEICV-VIH-2012-01) [Internet]. EACS 2013 - Electronic Poster Exhibition. 2013 [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.abstractstosubmit.com/eacs2013/eposter/>
26. Yebra G, Delgado R, Pulido F, Rubio R, Galán JC, Moreno S, et al. Different trends of transmitted HIV-1 drug resistance in Madrid, Spain, among risk groups in the last decade. *Arch Virol.* 2014 May;159(5):1079-987.

27. García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Pérez-Romero P, Pérez-Elías MJ, et al. Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral Res.* 2011 Aug;91(2):150–3.
28. Afani S A, Gallardo A. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infectol.* 2011 Oct;28(5):461–9.
29. Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, et al. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Special Contribution. [Internet]. International Antiviral Society - USA. 2017. Available from: <https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/24-4-132.pdf>
30. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, Cheng A, Charlebois E, Grant RM, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2004 Jan 2;18(1):81–8.
31. Levy I, Mor Z, Anis E, Maayan S, Leshem E, Pollack S, et al. Men Who Have Sex With Men, Risk Behavior, and HIV Infection: Integrative Analysis of Clinical, Epidemiological, and Laboratory Databases. *Clin Infect Dis.* 2011 Jun 1;52(11):1363–70.
32. HIV Drug Resistance Database [Internet]. [cited 2016 Apr 16]. Available from: <http://hivdb.stanford.edu/DR/PIResiNote.html>
33. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* [Internet]. 2016 Dec;24(4). Available from: www.iasusa.org/sites/default/files/2017-drug-resistance-mutations-hiv-1-figure.pdf
34. Condra JH, Holder DJ, Schleif WA, Blahy OM, Danovich RM, Gabryelski LJ, et al. Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol.* 1996 Dec 1;70(12):8270–6.
35. Vancoillie L, Mortier V, Demecheleer E, Schauvliege M, Vandekerckhove L, Vogelaers D, et al. Drug resistance is rarely the cause or consequence of long-term persistent low-level viremia in HIV-1-infected patients on ART. *Antivir Ther.* 2015 May 6;
36. Roche M, Salimi H, Duncan R, Wilkinson BL, Chikere K, Moore MS, et al. A common mechanism of clinical HIV-1 resistance to the CCR5 antagonist maraviroc despite divergent resistance levels and lack of common gp120 resistance mutations. *Retrovirology.* 2013 Apr 20;10(1):43.
37. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 8]. Available from: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>
38. Van Laethem K, Theys K, Vandamme A-M. HIV-1 genotypic drug resistance testing: digging deep, reaching wide? *Curr Opin Virol.* 2015 Oct;14:16–23.
39. Eiros JM, Hernández B, Labayru C, Ortiz de Lejarazu R. Elección y uso de las pruebas de detección de resistencias del VIH. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2001 [cited 2017 Oct 9];14(3). Available from: http://seq.es/seq/html/revista_seq/0301/rev3.html
40. Koullias Y, Sax PE, Fields NF, Walensky RP, Hyle EP. Should We Be Testing for

- Baseline Integrase Resistance in Patients Newly Diagnosed With Human Immunodeficiency Virus? *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1274–81.
41. Parra-Ruiz J, Álvarez M, Chueca N, Peña A, Pasquau J, López-Ruz MÁ, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistentemente bajos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009;27(2):75–80.
 42. Santoro MM, Fabeni L, Armenia D, Alteri C, Di Pinto D, Forbici F, et al. Reliability and Clinical Relevance of the HIV-1 Drug Resistance Test in Patients With Low Viremia Levels. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr 15;58(8):1156–64.
 43. De Luca A, Zazzi M. Interplay Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance: Reasons for a Disconnect. *J Infect Dis*. 2015 Jul 1;212(1):5–7.
 44. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink H-J, Noah C, et al. Estimating Trends in the Proportion of Transmitted and Acquired HIV Drug Resistance in a Long Term Observational Cohort in Germany. Harrigan PR, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104474.
 45. Vercauteren J, Wensing AMJ, van de Vijver DAMC, Albert J, Balotta C, Hamouda O, et al. Transmission of Drug-Resistant HIV-1 Is Stabilizing in Europe. *J Infect Dis*. 2009 Nov 15;200(10):1503–8.
 46. HIV/AIDS Epidemiology Unit, Public Health - Seattle & King County and the Infectious Disease Assessment Unit, Washington Department of Health. HIV/AIDS Epidemiology Report, First Half 2013 [Internet]. [cited 2016 Jun 12]. Available from: www.kingcounty.gov/healthservices/health/communicable/hiv/epi.aspx.
 47. Fox ZV, Cozzi-Lepri A, D'Arminio Monforte A, Karlsson A, Phillips AN, Kronborg G, et al. Predictors of having a resistance test following confirmed virological failure of combination antiretroviral therapy: data from EuroSIDA. - PubMed - NCBI. *Antivir Ther*. 2011;16(5):781–5.
 48. Monge S, Guillot V, Alvarez M, Peña A, Viciano P, García-Bujalance S, et al. Analysis of transmitted drug resistance in Spain in the years 2007–2010 documents a decline in mutations to the non-nucleoside drug class. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Nov 1;18(11):E485–90.
 49. Monge S, Guillot V, Alvarez M, Chueca N, Stella N, Peña A, et al. Clinically Relevant Transmitted Drug Resistance to First Line Antiretroviral Drugs and Implications for Recommendations. Menéndez-Arias L, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90710.
 50. European Centre for Disease Prevention and Control/ WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. ECDC [Internet]. 2016 Stockholm [cited 2017 Oct 13]; Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf>
 51. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV and men who have sex with men - Monitoring Implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 Progress report. ECDC [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 12]; Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HIV%20and%20men%20who%20have%20sex%20with%20men.pdf>
 52. Hou L-J, Wang H-W, Duan S-P, Zhuo Y, Zhou Y-C, Wu H-J, et al. The prevalence and determinants of drug-resistance-associated mutations in the HIV-1-infected MSM

- population of Henan Province in China. *Arch Virol*. 2015 Aug 1;160(8):2051–61.
53. Drescher SM, von Wyl V, Yang W-L, Böni J, Yerly S, Shah C, et al. Treatment-Naive Individuals Are the Major Source of Transmitted HIV-1 Drug Resistance in Men Who Have Sex With Men in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan 15;58(2):285–94.
 54. Goldsamt LA, Clatts MC, Parker MM, Colon V, Hallack R, Messina MG. Prevalence of Sexually Acquired Antiretroviral Drug Resistance in a Community Sample of HIV-Positive Men Who Have Sex with Men in New York City. *AIDS Patient Care STDs*. 2011 May;25(5):287–93.
 55. World Health Organization. HIV/AIDS People who inject drugs [Internet]. WHO; 2017. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/idu/about/en/>
 56. Reid SR. Injection drug use, unsafe medical injections, and HIV in Africa: a systematic review. *Harm Reduct J*. 2009;6:24–24.
 57. Budambula V, Musumba FO, Webale MK, Kahiga TM, Ongecha-Owuor F, Kiarie JN, et al. HIV-1 protease inhibitor drug resistance in Kenyan antiretroviral treatment-naive and -experienced injection drug users and non-drug users. *AIDS Res Ther*. 2015;12:27.
 58. Leng X, Liang S, Ma Y, Dong Y, Kan W, Goan D, et al. HIV virological failure and drug resistance among injecting drug users receiving first-line ART in China. *BMJ Open*. 2014;4(10):e005886.
 59. Patiño-Galindo JA, Thomson MM, Pérez-Álvarez L, Delgado E, Cuevas MT, Fernández-García A, et al. Transmission dynamics of HIV-1 subtype B in the Basque Country, Spain. *Infect Genet Evol*. 2016 Jun 1;40(Supplement C):91–7.
 60. Vallejo A, Ruiz-Mateos E, Molina-Pinelo S, Soriano-Sarabia N, Felipe BD, Gutierrez S, et al. Immunovirologic Characteristics of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Consisting Mainly of Injecting Drug Users on Highly Active Antiretroviral Treatment with Prolonged Virologic Failure. *Viral Immunol*. 2006 Dec 1;19(4):759–67.
 61. Rhee S-Y, Blanco JL, Jordan MR, Taylor J, Lemey P, Varghese V, et al. Geographic and Temporal Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: An Individual-Patient- and Sequence-Level Meta-Analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2015 Apr 7 [cited 2016 Nov 22];12(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388826/>
 62. Frentz D, van de Vijver D, Abecasis A, Albert J, Hamouda O, Jørgensen L, et al. Patterns of Transmitted HIV Drug Resistance in Europe Vary by Risk Group. Sluis-Cremer N, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94495.
 63. Schultze A, Phillips AN, Paredes R, Battegay M, Rockstroh JK, Machala L, et al. HIV resistance testing and detected drug resistance in Europe. *AIDS*. 2015 Jul;29(11):1379–89.
 64. Baesi K, Ravanshad M, Ghanbarisafari M, Saberfar E, SeyedAlinaghi S, Volk JE. Antiretroviral drug resistance among antiretroviral-naïve and treatment experienced patients infected with HIV in Iran. *J Med Virol*. 2014 Jul 1;86(7):1093–8.
 65. Nii-Trebi NI, Ibe S, Barnor JS, Ishikawa K, Brandful JAM, Ofori SB, et al. HIV-1 Drug-Resistance Surveillance among Treatment-Experienced and -Naïve Patients after the Implementation of Antiretroviral Therapy in Ghana. Barbour JD, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71972.

66. Arrivé E, Newell M-L, Ekouevi DK, Chaix M-L, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis†. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct 1;36(5):1009–21.
67. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, Clotet B, Loveday C, Kjaer J, et al. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS Lond Engl*. 2007 Mar 30;21(6):721–32.
68. Lodi S, Phillips A, Fidler S, Hawkins D, Gilson R, McLean K, et al. Role of HIV infection duration and CD4 cell level at initiation of combination anti-retroviral therapy on risk of failure. *PLoS One*. 2013;8(9):e75608.
69. 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*. 2017 Jan 23;14(1):4.
70. Xing H, Wang X, Liao L, Ma Y, Su B, Fu J, et al. Incidence and Associated Factors of HIV Drug Resistance in Chinese HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Treatment. Yam W-C, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e62408.
71. Fabeni L, Alteri C, Di Carlo D, Orchi N, Carioti L, Bertoli A, et al. Dynamics and phylogenetic relationships of HIV-1 transmitted drug resistance according to subtype in Italy over the years 2000–14. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Oct 1;72(10):2837–45.
72. Panel de expertos de GESIDA, Plan Nacional sobre el Sida. [Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update January 2007)]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2007 Jan;25(1):32–53.
73. Viedma Gil de Vergara, Pilar, Torner Giner, María José. Plan de Salud de la Comunitat Valenciana 2010/2013 [Internet]. 2011 [cited 2016 Jun 14]. Available from:
http://www.san.gva.es/documents/153218/167779/III_Plan_de_Salud_10_13.pdf
74. Generalitat Valenciana. Actualitat del Consell [Internet]. 2006 [cited 2016 Jun 14]. Available from:
<http://www2.san.gva.es/cas/inst/prensa/docs/20061201pacientessida.pdf>
75. Dirección general de Salud Pública, Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Informe VIH-SIDA de la Comunidad Valencia. Vigilancia Epidemiológica 2014. [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 14]. Available from:
<https://bibliotecavirtualribera.files.wordpress.com/2015/06/informe-vih-sida-comunitat-valenciana-2014.pdf>
76. HIV-1 RT and Protease Mutations for Drug-Resistance Surveillance [Internet]. [cited 2016 Jan 9]. Available from:
http://hivdb.stanford.edu/pages/download/resistanceMutations_handout.pdf
77. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE*. 2009 März;4(3):e4724.
78. Pernas B, Mena A, Cañizares A, Grandal M, Castro-Iglesias A, Pértega S, et al. Trends on epidemiological, virological, and clinical features among newly diagnosed HIV-1 persons in Northwest Spain over the last 10 years. *J Med Virol*. 2015

Aug;87(8):1319–26.

79. Olson A, Bannert N, Sonnerborg A, de Mendoza C, Price M, Zangerle R, et al. Temporal trends of transmitted HIV drug resistance in a multinational seroconversion cohort. *AIDS Lond Engl*. 2018 Jan 14;32(2):161–9.
80. Pham QD, Wilson DP, Law MG, Kelleher AD, Zhang L. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2014 Nov 28;28(18):2751–62.
81. Pineda-Pena A-C, Schrooten Y, Vinken L, Ferreira F, Li G, Trovao NS, et al. Trends and predictors of transmitted drug resistance (TDR) and clusters with TDR in a local Belgian HIV-1 epidemic. *PloS One*. 2014;9(7):e101738.
82. Karlsson A, Bjorkman P, Bratt G, Ekvall H, Gisslen M, Sonnerborg A, et al. Low prevalence of transmitted drug resistance in patients newly diagnosed with. *PloS One*. 2012;7(3):e33484.
83. Cuevas MT, Munoz-Nieto M, Thomson MM, Delgado E, Iribarren JA, Cilla G, et al. HIV-1 transmission cluster with T215D revertant mutation among newly diagnosed patients from the Basque Country, Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2009 May 1;51(1):99–103.
84. Zhao B, Han X, Xu J, Hu Q, Chu Z, Zhang J, et al. Increase of RT-related transmitted drug resistance in non-CRF01_AE among HIV type. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2015 Mar 1;68(3):250–5.
85. Osman S, Lihana RW, Kibaya RM, Ishizaki A, Bi X, Okoth FA, et al. Diversity of HIV type 1 and drug resistance mutations among injecting drug users in Kenya. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):187–90.
86. Kiertiburanakul S, Chaiwarith R, Sirivichayakul S, Ditangco R, Jiamsakul A, Li PCK, et al. Comparisons of Primary HIV-1 Drug Resistance between Recent and Chronic HIV-1 Infection within a Sub-Regional Cohort of Asian Patients. *PloS One*. 2013;8(6):e62057.
87. Eiros JM, Labayru C, Hernandez B, Ortega M, Bachiller P, Ortiz de Lejarazu R. Prevalence of genotypic resistance in untreated HIV patients in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2002 Apr;21(4):310–3.
88. Vega Y, Delgado E, Fernandez-Garcia A, Cuevas MT, Thomson MM, Montero V, et al. Epidemiological Surveillance of HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Spain in. *PloS One*. 2015;10(5):e0125699.
89. Muyltermans G, Sasse A. HIV-1 resistance and trend analysis in newly diagnosed patients in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2014 Feb 1;69(1):1–7.
90. von Wyl V, Yerly S, Boni J, Shah C, Cellera C, Klimkait T, et al. Incidence of HIV-1 Drug Resistance Among Antiretroviral Treatment-Naive Individuals Starting Modern Therapy Combinations. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1;54(1):131–40.
91. Lai A, Violin M, Ebranati E, Franzetti M, Micheli V, Gismondo MR, et al. Transmission of resistant HIV type 1 variants and epidemiological chains in Italian newly diagnosed individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Aug;28(8):857–65.
92. Choi J, Kwon O-K, Choi B-S, Kee M-K, Park M, Kim SS. The prevalence of antiretroviral multidrug resistance in highly active antiretroviral therapy-treated patients with HIV/AIDS between 2004 and 2009 in South Korea. *J Clin Virol*. 60(2):154–60.
93. Wei X, Smith AJ, Forrest DW, Cardenas GA, Beck DW, LaLota M, et al. Incident

Infection and Resistance Mutation Analysis of Dried Blood Spots Collected in a Field Study of HIV Risk Groups, 2007-2010. *PloS One*. 2016;11(7):e0159266.

94. Frange P, Assoumou L, Descamps D, Chéret A, Goujard C, Tran L, et al. HIV-1 subtype B-infected MSM may have driven the spread of transmitted resistant strains in France in 2007–12: impact on susceptibility to first-line strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul 1;70(7):2084–9.

95. Bracciale L, Colafigli M, Zazzi M, Corsi P, Meraviglia P, Micheli V, et al. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy: evolution over 12 years and predictors. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Sep 1;64(3):607–15.

96. Riva C, Lai A, Caramma I, Corvasce S, Violin M, Deho L, et al. Transmitted HIV Type 1 drug resistance and Non-B subtypes prevalence among seroconverters and newly diagnosed patients from 1992 to 2005 in Italy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Jan;26(1):41–9.

97. Wensing AMJ, van de Vijver DA, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis*. 2005 Sep 15;192(6):958–66.

98. Vergne L, Peeters M, Mpoudi-Ngole E, Bourgeois A, Liegeois F, Toure-Kane C, et al. Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. *J Clin Microbiol*. 2000 Nov;38(11):3919–25.

99. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Witak-Jędra M, Maciejewska K, Rymer W, Szymczak A, et al. Transmitted HIV drug resistance in antiretroviral-treatment-naïve patients from Poland differs by transmission category and subtype. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan 1;70(1):233–42.

100. Pinoges L, Schramm B, Poulet E, Balkan S, Szumilin E, Ferreyra C, et al. Risk factors and mortality associated with resistance to first-line antiretroviral therapy: multicentric cross-sectional and longitudinal analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015 Apr 15;68(5):527–35.

Anexos

Anexo 1. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a GIOVANNA LLERENA GARCÍA
UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
HOSPITAL DE DÍA
HOSP. GRAL. UNIV. DE VALENCIA
AVENIDA TRES CRUCES, 2
46014- VALENCIA

Fecha: 24 de octubre de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO RES-PRIMARIAS

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "IMPLICANCIA DE LAS RESISTENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH-1 DE UN HOSPITAL TERCIARIO", con código GLL-VIH-2014-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 27433 / RG 70314
Fecha: 30/10/2014 12:13:04

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO B
28022 MADRID



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a GIOVANNA LLERENA GARCÍA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **15 de septiembre de 2014**, por **D^o GIOVANNA LLERENA GARCÍA**, para la clasificación del estudio titulado **“IMPLICANCIA DE LAS RESISTENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH-1 DE UN HOSPITAL TERCIARIO”**., con código **GLL-VIH-2014-01** y cuyo promotor es **Unidad de Enfermedades Infecciosas-Hospital de día Hospital General Universitario de Valencia**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **18 de septiembre de 2014**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 24 de octubre de 2014

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Anexo 2. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del CHGUV

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

- ANEXO 4 -

Dra. Elena Rubio Gomis

Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia

CERTIFICA

Este CEI ha evaluado en su reunión de 26 de Abril de 2018 el Estudio:

PROTOCOLO:	GLL-VIH-2014-01	Promotor	Giovanna Llerena Garcia
Título:	"Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1"		
I.P.:	Dra. Giovanna Llerena Garcia	Servicio/Unidad	Unidad de Infecciosos

Y considera que:

Se APRUEBA el cambio de título del estudio titulado: "Implicancia de las resistencias primarias y secundarias a fármacos antirretrovirales en Pacientes infectados con VIH-1", con código GLL-VIH-2014-01, que pasa a titularse "Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1" y la exención del consentimiento informado (CI) solo para los pacientes que no puedan tener un seguimiento ,

COMPOSICIÓN DEL CEI

Presidente: Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

Vocales:

- Dr. Francisco Antón Garcia (Att primaria)
- Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)
- Dr. Ernesto Bataller Alonso (Director Económico del CHGUV)
- Dña. Pepa Balaguer Cusi (Miembro independiente de la organización asistencial)
- Dr. Enrique Ortega Gonzalez (Gerente Chguv)
- Dra. Dolores Ocete Mochón (Servicio de Microbiología)
- Dr. Miguel Garcia del Toro (Unidad de Infecciosos)
- D. Fráncico Javier Gracia Pérez (Servicio de Reanimación)
- Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)
- Dña. Maria Teresa Jareño (Unidad de Reanimación Cardiaca)
- D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)
- Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)
- Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)

Comité Ético de Investigación

- Dr. Antonio Martorell Aragonés (Unidad de Alergología)
- Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)
- Dra. M^a José Safont Aguilera (Servicio de Oncología)
- Dr. Javier Milara Payá (Servicio de Farmacia)
- Dra. Goitzane Marcaida Benito (Servicio de Análisis Clínicos)
- Dr. Pedro Polo Martin (Servicio de Pediatra- Atención Primaria)
- Dña. Carmen Sarmiento Cabañes (Miembro independiente de la organización asistencial)
- Dr. Enrique Zapater Latorre (Servicio de Otorrino)

Secretario: Dr. Elias Ruiz Rojo (Farmacéutico Att Primaria)

El CEI del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEI es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia 11 de abril de 2018

Fdo. Dra. Elena Rubio Gomis
(Presidenta CEI CHGUV)

Anexo 3. Modelo de consentimiento informado

IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Giovanna Llerena García

OBJETIVOS: Estimar la evolución de la frecuencia anual de MR a fármacos antirretrovirales en el genoma de la proteasa y transcriptasa inversa del VIH-1 en los pacientes infectados atendidos en el CHGUV entre los años 2003 a 2014.

Determinar si existe diferencia en la evolución de la frecuencia anual de MR según: (a) tipo de resistencia, (b) grupo de riesgo, (c) tipo de tratamiento antirretroviral, (d) situación inmunológica, y (e) subtipo VIH.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO: La resistencia al VIH-1 compromete el éxito del tratamiento antirretroviral. Este es un estudio retrospectivo observacional de series transversales acumuladas (*pooled, cross-sectional analysis*) de pacientes diagnosticados con VIH-1 en seguimiento en el Hospital General Universitario. Incluiremos a todos aquellos que cuenten con un test de resistencia realizado. Se analizarán todos los tests de resistencias obtenidos durante los años 2002 al 2012, obteniéndose posteriormente las historias clínicas de cada paciente para valorar las características previas de cada uno (tipo de transmisión, origen étnico, grado de inmunosupresión, TARV previo) y la morbimortalidad posterior. De los tests de resistencias, se obtendrá las distintas mutaciones de resistencias según la base de Stanford, las cuales se recogerán en una base de datos, para su posterior análisis.

RIESGOS Y BENEFICIOS: El presente estudio no genera ningún riesgo sobre las personas incluidas en él, ya que no supone ningún cambio en el tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos a los que se sometería al paciente en condiciones de seguimiento clínico habitual. El beneficio que recibe el paciente se debe a las condiciones propias de su tratamiento, que es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica clínica habitual. Sin embargo, este estudio podría ayudar a comprender mejor la epidemiología de las mutaciones de resistencia en nuestro entorno en períodos concretos y según diversos factores de riesgo, así como el impacto de las diferentes opciones terapéuticas disponibles sobre la prevalencia y distribución de estas mutaciones.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO: Su participación en este estudio es totalmente

voluntaria y no recibirá remuneración alguna. Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

CONFIDENCIALIDAD: Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

Sus datos personales serán tratados de manera confidencial, y se procesarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999, del 13 de Diciembre). El tratamiento de toda la información obtenida en el estudio está regulado por las leyes nacionales e internacionales de datos y de confidencialidad.

El procedimiento de destrucción de las muestras será el mismo que se utiliza habitualmente con el resto de las muestras del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio.

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con la Dra. D. Giovanna Llerena García o el Dr. D. Miguel García Deltoro, con número de teléfono Ext.72132, que son los médicos responsables de esta investigación, con los que puede consultar cualquier duda o problema que tenga, relacionado con este estudio. Si está de acuerdo, firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.: Giovanna Llerena García y/o Miguel García Deltoro
Investigadores del Proyecto
Unidad de Enfermedades Infecciosas
Tel: Ext 72132

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE SUJETO DE ESTUDIO

Estudio: Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1:

Yo,

He leído la hoja de información anterior. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.**
- Sin tener que dar explicaciones.**
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.**

Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas. Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.**
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.**
- El material no será utilizado fuera de contexto.**

Firmado Fecha.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL.

Estudio: Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1

Yo, en calidad de:
..... de:
.....

He leído la hoja de información anterior. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

Comprendo que la participación es voluntaria. Comprendo que puede retirarme del estudio:

- **Cuando quiera.**
- **Sin tener que dar explicaciones.**
- **Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.**

Comprendo que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas. Entiendo que:

- **Mi nombre no será publicado.**
- **El material no será utilizado para publicidad o embalaje.**
- **El material no será utilizado fuera de contexto.**

**En mi presencia se ha dado a
toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que
participe en el estudio.**

Firmado Fecha.....