

Mutaciones De Resistencia A La Terapia Antirretroviral En Pacientes Con VIH En Falla Viroológica En Una IPS De La Ciudad De Pasto Del Año 2017 Al 2021

Moreno López Luis Carlos¹, Navarro Córdoba Lizeth Sofia¹, Oliveros Cabrera Sara Constanza¹, Ortega Jairo Mauricio¹

¹Fundación Universitaria San Martín, Pasto. Colombia

Resumen

El estudio de VIH y SIDA, documentado desde los primeros años en la década de los 80's, donde se registraron los primeros indicios de contagio con el virus y posterior desarrollo al síndrome, se ha visto fracturado en muchas ocasiones, a consecuencia tanto del poco conocimiento como el difícil tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años, las herramientas como el tratamiento antirretroviral, han avanzado significativamente y han permitido al personal de salud, brindar a los pacientes una calidad de vida significativamente mejor. A pesar de esto la mala praxis y la dificultad en la adhesión al TARV por parte de los pacientes ha provocado nuevos problemas con el virus, los cuales en su historial adaptativo han generado nuevos mecanismos conocidos como mutaciones, las cuales originan una resistencia al TARV.

Para esta investigación se realizó un estudio observacional descriptivo de forma transversal, retrospectiva y se enfoca de manera cuantitativa en cuanto a al proceso indagar sobre la frecuencia de presentación las mutaciones que hacen que el virus de la persona tenga intacta su funcionalidad y cuáles son las mutaciones que posibilitan que las características propias del virus lo conviertan en resistente a determinado TARV, poniendo al paciente en la posición de fallo terapéutico.

Entre los resultados más importantes encontrados, se identificó que la mutación del grupo perteneciente a las INTR M184V fue la más frecuente junto con la K65R, cada una respectivamente con un 47.8% y 9.43%,

También se logró identificar una gran variabilidad entre las INNTR, con la mutación K103N que fue la más frecuente de este grupo con un 34.7%, seguido de la L100I con un 10.7%.

Palabras clave: VIH, mutaciones, terapia antirretroviral, genotipificación, resistencia.

Abstract

The study of HIV and AIDS, documented since the early years in the 80's, when the first signs of infection with the virus and subsequent development of the syndrome were recorded, has been fractured on many occasions as a result of both the lack of knowledge and the difficult treatment of the disease. However, in recent years, tools such as antiretroviral treatment have advanced significantly and have allowed health personnel to provide patients with a significantly improved quality of life. Despite this, malpractice and the difficulty in adherence to ART by patients has caused new problems with the virus, which in its adaptive history have generated new mechanisms known as mutations, which give rise to resistance to ART.

For this research, a retrospective, cross-sectional, descriptive observational study was carried out, focusing quantitatively on the process of investigating the frequency of presentation of the mutations that make the virus in the person, allowing it to have its functionality intact and which are the mutations that make it possible for the characteristics of the virus to make it resistant to certain ART, placing the patient in the position of therapeutic failure.

Among the most important results found, it was identified that the mutation belonging to the M184V NRTI group was the most frequent together with K65R, each one respectively with 47.8% and 9.43%. A great variability was also identified among the NRTIs, with the K103N mutation being the most frequent of this group with 34.7%, followed by L100I with 10.7%.

Keywords: *HIV, mutations, antiretroviral therapy, genotyping, resistance.*

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana o (VIH) ha utilizado como hospedero a los seres humanos, dando pie a una interacción entre ellos, lo que origina una cascada de sucesos, conocidos como la historia natural de la enfermedad por el contagio del virus, desde su introducción al cuerpo humano a través de contacto con fluidos corporales de una persona contagiada, hasta las etapas finales, en donde ya se desarrolla el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA). La replicación, el virus la va a realizar de manera descontrolada y de manera parasitaria teniendo como común denominador, los leucocitos del ser humano, en especial los linfocitos CD4, quienes serán los protagonistas, a la hora de la replicación, ya que permitirá que una simple molécula de ARN con capacidad de replicación, utilice el ADN, contenido en su núcleo y duplique su material genético incompleto y permita su fácil esparcimiento.

Los antirretrovirales entran a jugar un papel importante ya que son ellos los que ejercen un control de cierta manera, en el proceso, actuando, sobre moléculas que permiten que se realice de manera adecuada; como ejemplo las transcriptasas, proteasas, integrasas entre otras, permitiendo, que tanto los linfocitos como la carga viral, aumenten y disminuyan en número respectivamente. La resistencia a este tipo de medicamento en el cual se base el presente trabajo será la que de origen al mecanismo adaptativo y de defensa

del virus, el cual tiene su base en el reconocimiento del ARV y su función para que posterior pueda generar la mutación que le permita seguir replicándose.

Al describir esta frecuencia de mutaciones frente a la terapia antirretroviral en una ciudad como Pasto donde aún no se han hecho estudios de este tipo, sus resultados le aportaran a modo estadístico la frecuencia en que se está presentando estas mutaciones por resistencia a fármacos y de este modo poder encaminar un horizonte hacia nuevos estudios dirigidos a esta población con el fin de buscar soluciones.

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el cual se analizaron las variables consignadas en la base de datos con la información obtenida de las historias clínicas de la IPS de la ciudad de Pasto, el estudio se desarrolla de manera retrospectiva ya que la información analizada fue en los años 2017 a 2021 y se enfoca de manera cuantitativa en cuanto a al proceso indagar sobre la frecuencia de presentación las mutaciones que se identifiquen en los genotipos de los pacientes en falla virológica.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se realizó por medio de la recopilación de datos enfocados a obtener la prevalencia de las mutaciones de resistencia que se encuentren en los pacientes con VIH que reciben tratamiento con antirretrovirales y para esto se analizó información recolectada de la base de datos de la Cooperativa De Servicios Integrales De Salud Red Medicron IPS de la ciudad de Pasto, encargada de tratar complementariamente, enfermedades definidas como crónicas, a donde acuden pacientes, diagnosticados con infección por VIH; siendo así un espacio propicio para el desarrollo de la investigación. La recolección de datos se realizó sin intervención alguna a los pacientes, se hizo exclusivamente a través de historias clínicas las cuales garantizan total confidencialidad de datos.

Se consignaron las variables obtenidas a una base de datos en archivo xlsx - Excel versión 18.0 (2021), se depuraron y se exportaron al programa IBM® SPSS Statistics versión 28.0.1. Demo, con una duración de 30 días a partir de registro en la página. Se procedió al análisis exploratorio de los datos para conocer la distribución, frente a sus frecuencias absolutas (#) y/o relativas (%), valores perdidos, valores atípicos, medidas de tendencia central, dispersión y distribución.

RESULTADOS

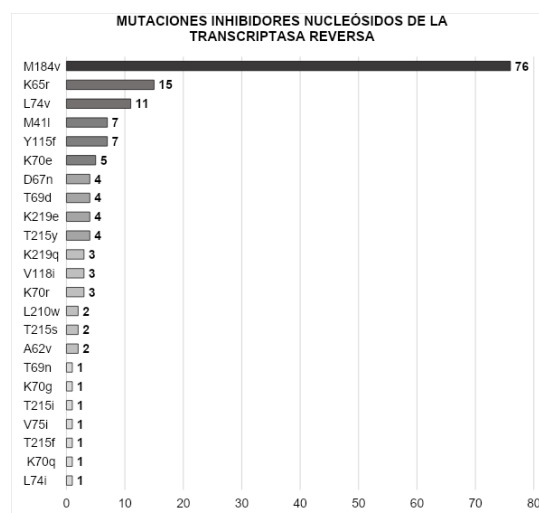
VARIABLE		PRESENCIA DE MUTACIONES DE RESISTENCIA A LAS MOLÉCULAS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL				VALOR PRUEBA	VALOR P
		NO		SI			
		F.A (#)	F.R (%)	F.A (#)	F.R (%)		
Género	Femenino	31	51%	35	36%	N/A	N/A
	Masculino	29	48%	61	63%		
	Transgénero	1	1%	1	1%		
TOTAL		61	100%	97	100%		
Edad Categorizada	Infancia	0	0%	9	9.3%	N/A	N/A
	Juventud	8	13.1%	5	5.2%		
	Adultez	48	78.7%	75	77.3%		
	Vejez	5	8.2%	8	8.2%		
TOTAL		61	100%	97	100%		
Orientación Sexual	Bisexual	0	0%	3	3.1%	N/A	N/A
	Heterosexual	49	80%	77	78.4%		
	Homosexual	12	20%	17	17.5%		
TOTAL		61	100%	97	100%		
Estado Civil	Soltero(a)	43	70.5%	64	6.6%	N/A	N/A
	Unión libre	7	11.5%	21	21.6%		
	Casado(a)	3	4.9%	6	6.2%		
	Separado(a)	6	9.8%	6	6.2%		
	Viuda	2	3.3%	0	0%		
TOTAL		61	100%	97	100%		
Sistema de Salud	Contributivo	3	5%	12	12%	N/A	N/A
	Subsidiado	58	95%	85	88%		
TOTAL		61	100%	97	100%		
Mutación	No	61	100%	0	4%	N/A	N/A
	Si	0	0%	97	96%		
TOTAL		61	100%	97	100%		

ANÁLISIS BIVARIADO

El análisis bivariado, ahonda y enlaza, tanto a los pacientes con genotipo positivo como negativo como en las variables sociodemográficas de la investigación. Los pacientes analizados se encuentran distribuidos entre los departamentos de Nariño, Putumayo, Valle del Cauca Cesar y Arauca, ubicados en determinados municipios

existiendo mayor prevalencia en la capital de Nariño, Pasto con un 35.4% y Tumaco con un 22.8%. De esta manera teniendo en cuenta todas las variables de caracterización presentes en el análisis bivariado, se encontraron 97 pacientes con genotipo positivo y 61 negativo. La distribución de mayor frecuencia dentro de cada variable se dirá a continuación. Edad categorizada con 123 pacientes en etapa de adultez, representando 77.87%. La variable género con un total de 90 pacientes masculinos, representando el 56.96%. La variable orientación sexual con un total de 126 pacientes identificados como heterosexuales, representando el 79.7%. La variable estado civil con un total de 107 pacientes solteros, representando el 67.7%. Los pacientes objeto de estudio pertenecen en su mayoría al régimen subsidiado con un total de 143 sujetos, representando el 90.5%. Los porcentajes descritos anteriormente se basan en el total de la población.

Gráfica 7: Distribución de pacientes con VIH en falla virológica y la resistencia a la terapia antirretroviral, según Mutaciones Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa.



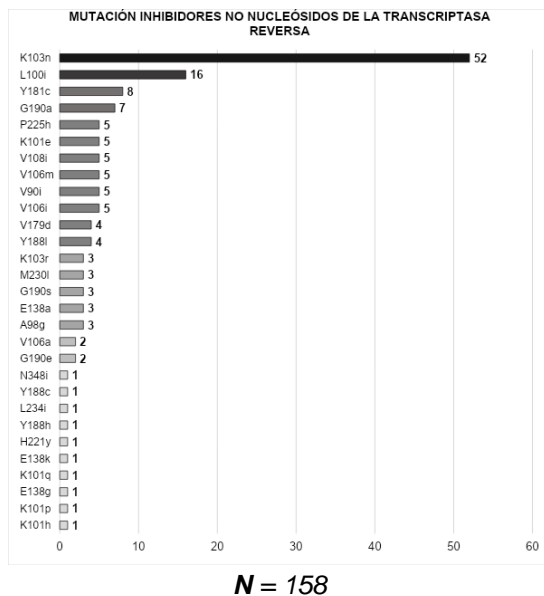
N = 158

Se presentó 159 Mutación Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR)

Fuente: Propia de la investigación.

Se identificaron 23 mutaciones del tipo INTR en los genotipos de los pacientes. La mutación M184V fue la más frecuente, presentándose en un total de 76 pacientes, representando el 47.8% del total de las mutaciones encontradas de este tipo, seguido de la mutación K65R presentándose en un total de 15 pacientes, representando el 9.43%, la mutación L74V presentándose en 11 pacientes, representando el 6.9%, continuando con las mutaciones M41L y Y115F, las cuales respectivamente se presentan en 7 pacientes representando cada una el 4.4% del total de las mutaciones encontradas de este tipo.

Gráfica 8: Distribución de pacientes con VIH en falla virológica y la resistencia a la terapia antirretroviral, según Mutación Inhibidores NO Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa.



Se presentó 150 Mutación Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR)

Fuente: Propia de la investigación.

Al igual que en las variaciones del tipo INTR, se identificaron un total de 29 mutaciones del tipo INNTR, de las cuales la K103N fue la más frecuente presentándose en un total de 52 pacientes, representando el 34.7%, la L100l presentándose en 16

pacientes, representando el 10.7%, la mutación Y181C presentándose en 8 pacientes, representando el 5.33%, la G190A presentándose en 7 pacientes, representando el 4.7%.

Tabla 6: Distribución de pacientes con VIH en falla virológica y la resistencia a la terapia antirretroviral, según Mutación Inhibidores de la proteasa.

Se encontraron 12 mutaciones, cada una en 1 paciente las cuales son: A71t, I47a, I54m, K20m, L24i, L33f, L90m, M36v, Q58e, T74s, V82a, V82i, representando cada una, el 3.8% del total de las mutaciones de este tipo.

VARIABLE	F.A (#)	F.R (%)
A71t	1	3,8
G73c	2	7,7
I47a	1	3,8
I54m	1	3,8
I54v	2	7,7
K20m	1	3,8
L10v	2	7,7
L24i	1	3,8
L33f	1	3,8
L63p	2	7,7
L90m	1	3,8
M36i	2	7,7
M36v	1	3,8
M46i	2	7,7
Q58e	1	3,8
T74s	1	3,8
V77i	2	7,7
V82a	1	3,8
V82i	1	3,8
TOTAL	26	100%

N = 158

Se presentó 26 Mutación Inhibidores de la proteasa (IP)

Fuente: Propia de la investigación.

Continuando, en menor cantidad, se encontraron 7 mutaciones, que se presentan, cada una en 2 pacientes, las cuales corresponden a: G73c, I54v, L10v, L63p, M36i, M46i, V77i; representando cada una el 7.7% del total de las mutaciones de este tipo.

Tabla 8: Distribución de pacientes con VIH en falla virológica y la resistencia a la terapia antirretroviral, según resistencia a los medicamentos de terapia antirretroviral de la

mutación Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR).

VARIABLE	RESISTENTES		SENSIBLES		TOTAL
	#	%	#	%	
Abacavir (ABC)	77	94%	5	6%	82 (100%)
Zidovudina (AZT)	13	16%	69	84%	82 (100%)
Emtricitabine (FTC)	77	94%	5	6%	82 (100%)
Lamivudine (3TC)	77	94%	5	6%	82 (100%)
Tenofovir (TDF)	55	67%	27	33%	82 (100%)

Fuente: Propia de la investigación.

En los medicamentos relacionados a las mutaciones clasificadas como INTR se detectan mayor resistencia al Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC) y Lamivudine (3TC), identificada en 77 pacientes, representando el 94% del total de la población con genotipo positivo. De igual manera se detecta mayor sensibilidad a la Zidovudina (AZT) en 69 pacientes representada en el 84% del total de la muestra.

Tabla 9: Distribución de pacientes con VIH en falla virológica y la resistencia a la terapia antirretroviral, según resistencia a los medicamentos de terapia antirretroviral de la mutación Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR).

VARIABLE	RESISTENTES		SENSIBLES		TOTAL
	#	%	#	%	
Doravirine (DOR)	52	70%	22	30%	74 (100%)
Efavirenz (EFV)	70	95%	4	5%	74 (100%)
Etravirine (ETR)	49	66%	25	34%	74 (100%)
Nevirapine (NVP)	72	97%	2	3%	74 (100%)
Rilpivirina (RPV)	49	66%	25	34%	74 (100%)

Fuente: Propia de la investigación.

En los medicamentos relacionados a las mutaciones clasificadas como INNTR se detecta mayor resistencia al Nevirapine (NVP) identificada en 72 pacientes, representando el 97% del total de la población, Efavirenz (EFV) identificada con 70 pacientes, representando el 95% del total de la población con genotipo positivo. De igual manera se detecta mayor sensibilidad a la Etravirine (ETR) y Rilpivirina (RPV) identificada en 25 pacientes, representando el 34% del total de la muestra.

Tabla 10: Distribución de pacientes con VIH en falla virológica y la resistencia a la terapia antirretroviral, según resistencia a los medicamentos de terapia antirretroviral de la mutación Inhibidores de la proteasa (IP)

VARIABLE	RESISTENTES		SENSIBLES		TOTAL
	#	%	#	%	
Atazanavir/r (ATV/r)	7	78%	2	22%	9 (100%)
Darunavir/r (DRV/r)	3	33%	6	67%	9 (100%)
Lopinavir/r (LPV/r)	7	78%	2	22%	9 (100%)

Fuente: Propia de la investigación.

En los medicamentos relacionados a las mutaciones clasificadas como IP se detecta mayor resistencia en Atazanavir/r (ATV/r) y Lopinavir (LPV/r) identificados con 7 pacientes, representando el 78% del total de la población con genotipo positivo. De igual manera se detecta mayor sensibilidad en Darunavir (DRV/r) identificado con 6 pacientes, representando el 67% del total de la muestra.

DISCUSIÓN

El trabajo de investigación cumplió las directrices establecidas por el autor Rajesh T. Gandhi y compañía, en su artículo Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel ³⁷, en el que se recopila información relevante para apoyar el presente trabajo, ya que incluyen datos de importancia acerca del fallo en el TARV, en determinadas poblaciones, estableciendo una relación entre características propias del paciente, del ambiente que lo rodea y de las condiciones clínicas y de laboratorio que rodean la detección del fallo.

Pedro José Caraballo en su investigación, Prevalencia de resistencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH en la ciudad de Cartagena, Colombia ³⁸; estableció una mediana de Edad en 39 años, estando próximo del presente, que se ubica en 40 años, pero difiere en la parte del sexo biológico, ya que estableció un mayor número

de casos en el sexo femenino con el 58.4 % del total de la población, estableciendo una diferencia clara con el presente, que tiene 41.77 %. En cuanto a la característica de orientación sexual, existe una igualdad comparativa ya que los pacientes de los dos estudios, se identifican mayoritariamente como heterosexuales, con un total respectivamente de 527, representando el 77.6% y 126 pacientes representando el 79.7%. Los dos estudios, continúan con una mayor prevalencia de casos presentados en los pacientes que se identifican como homosexuales.

Los resultados encontrados al individualizar los grupos de mutaciones, concordaron con los de Pedro José Caraballo en su investigación, ubicando la M184V, como la mutación de mayor prevalencia de presentación en los estudios de genotipo del paciente, para el grupo de INTR al igual que en el presente, dando como resultado un total respectivamente de 4.1% y 47.8%. La K103N como la mutación más prevalente de los INNTR, con un total respectivamente de 4.9% y 34.7%. Sin embargo, lo anterior evidenció que, aunque exista mucha mayor prevalencia de las mismas mutaciones, las variaciones fueron mucho mayores en el estudio de Caraballo, debido a la gran brecha que se evidencia en las dos investigaciones en cuanto a porcentajes de presentación de las mutaciones ³⁹. El estudio de Caraballo en Cartagena y el de Pasto, difirieron con el de Oswaldo Morales, el cual lleva por nombre, Mutaciones por la resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH+1 de una IPS de la ciudad de Barranquilla, Colombia en el periodo de 2009 a 2013 ⁴¹, ya que en su estudio dichas mutaciones, prácticamente se volvieron nulas a comparación de su variación más prevalente que es el L63P presentándose en un total de 134 pacientes a diferencia del presente, en el que solo se presentaron en 2, posicionando a las IP como superiores.

La existencia de fármacos potencialmente utilizables para los grupos de mutaciones ya

establecidos, permitió establecer la resistencia y la sensibilidad de cada medicamento dentro de cada conjunto de variaciones. La acción farmacológica de cada uno de los fármacos en su respectivo grupo, objetivo un panorama certero de los porcentajes de resistencia y sensibilidad de cada medicamento, a diferencia con otras investigaciones, como la que lleva por nombre Resistencia a los inhibidores de la integrasa en niños con el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical: primeros casos en Uruguay; realizada por Ana V. Gonzales Castro ⁴³, y de igual manera las realizadas por Morales y Caraballo ^{38, 41}, en las que el hecho de tener en cuenta que medicamentos se estaba suministrando al paciente, con genotipo positivo, antes de ser diagnóstico con mutaciones de resistencia junto a otras características clínicas y de laboratorio; resultaron importantes, ya que en dichas investigaciones, categorizó a los pacientes en un rango mucho más amplio, en el que puedan existir farmacoresistencia, debido a que se tuvo en cuenta y se individualiza a los pacientes dentro de espectros de consumo de medicamentos.

CONCLUSIONES

La investigación no sigue parámetros establecidos por otro nivel mundial y comparte características con las nacionales las cuales radican en abolir, estereotipos y paradigmas históricos, ya que establece a los heterosexuales, como los principales actores de la investigación, con un total de 126 pacientes representados en un 79.7% del total de la población estudio.

Este estudio posiciona a Pasto, como una urbe, en la cual se ven acogidos pacientes quienes están cursando con VIH, de diferente procedencia, no solo a nivel de Nariño, sino que también se observan pacientes procedentes de diferentes departamentos con los que limita, como son Putumayo representados en el 17.8% del total de la población y el Cauca representados en el

1.3% y con los que no limita que son Cesar y Arauca, los cuales cada uno se representa con el 0.6%

La mutación M184V de los INTR y la K103N de los INNTR, se posiciona cada una como las variaciones de mayor prevalencia en los estudios de genotipo, presentando respectivamente un 47.8% y 34.7% de incidencia en los pacientes del estudio, lo que da soporte a muchos estudios, donde se indica que estas mutaciones son las más prevalentes.

Los medicamentos más resistentes, se encuentran en la parte de los INTR, ya que, en concordancia, la mayor frecuencia o prevalencia de presentación de mutaciones se presentaron en este grupo, otorgándole a 3 de sus medicamentos una resistencia mayor del 90%.

REFERENCIAS

1. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 6];329(1):63. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2799240>
2. Caraballo Gomez Caceres PJ. Prevalencia de resistencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH en la ciudad de Cartagena, Colombia [Internet]. Universidad de Cartagena; 2020 [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://repositorio.unicartagena.edu.co/handle/11227/11670>
3. Macdonald V, Mbuagbaw L, Jordan MR, Mathers B, Jay S, Baggaley R, et al. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in key populations: a systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc [Internet]. 2020;23(12). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.25656>
4. Agudelo-Rojas Lina María, Coral-Orbes María Victoria, Galindo-Orrego Ximena, Mueses-Marín Héctor Fabio, Galindo-Quintero Jaime. Resistencia a la terapia antirretroviral (TAR) en pacientes VIH/SIDA en fracaso terapéutico. Acta Med Colomb [Internet]. Diciembre de 2019 [consultado el 7 de septiembre de 2023]; 44(4): 3-10. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482019000400003&lng=en
5. Morales T, Oswaldo. Mutaciones por la resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH+1 de una IPS de la ciudad de Barranquilla - Colombia en el periodo de 2009 a 2013 [Internet]. Universidad del Norte; 2022 [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://manglar.uninorte.edu.co/handle/10584/11203>
6. González Castro AV, Sande V, Pardo Casaretto LV, Gutiérrez Rodríguez SI. Resistencia a los inhibidores de la integrasa en niños con el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical: primeros casos en Uruguay. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2023 [citado el 7 de septiembre de 2023];122(1). Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/v122n1a03.pdf>.