

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”



Influencia de la forma de selección del tratamiento de rescate en la respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con el VIH-1. IPK; 2012-2016

Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

Autor: Dra. Tatiana Prieto Domínguez

La Habana 2020

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”



Influencia de la forma de selección del tratamiento de rescate en la respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con el VIH-1. IPK; 2012-2016

Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

Autor: Dra. Tatiana Prieto Domínguez
Especialista de I Grado en Medicina Interna.

Tutor: Dr. Carlos Miguel Fonseca Gómez
MSc. Especialista de II Grado en Medicina Interna.

Asesores: Dra. Sonia Resik Aguirre
DrC. Especialista de II Grado en Microbiología.

Dra. Vivian Kourí Cardellá
DrCs. Especialista de II Grado en Microbiología.

La Habana 2020

Agradecimientos.

A Pablo amor de mi vida, quien me ha hecho superarme cada día para poder tener un futuro mejor, porque juntos hemos crecido, y cumpliendo sueños importantes.

A mis padres Maida y Gerardo que han hecho de mí una mujer fuerte, han creado un hogar lleno de amor, tranquilidad, y felicidad para mi formación.

A mi hermana Adriana quien siempre ha estado ahí, escuchándome, apoyándome en ideas lógicas y locas pero siempre haciéndome ver lo bueno y malo de las cosas.

A mi sobrino Carlitos, a quien no he podido dedicar todo el tiempo que he querido por el día a día de mi profesión, pero amo sin medida.

A mis tíos Maritza y Ramón, por formar parte del círculo de confianza que me brinda mi linda familia.

A mis abuelas Belkis y Caridad por sus sabios consejos. A mis abuelos Manuel y Gerardo que hubieran sido muy felices al ver, las metas que he alcanzado.

A mi suegro Peter por su incondicionalidad y a Sonia que ha sido amiga, madre, profesora y suegra, a mis otros suegros Carlos y Anmari por su ayuda, a mis otros tíos Magda y Alejandro y a los abuelos Celina, Sonia y Pablo que desde el inicio me hicieron sentir parte de la familia, ejemplos de dedicación, inteligencia y elegancia.

A mis amigos, que no han dejado de estar muy cerca durante el proceso de la realización de la tesis, siempre exponiendo criterios.

A mi tutor por sus conocimientos, su dedicación, tiempo, paciencia y ánimo para poder concluir de manera satisfactoria de este estudio.

A todos los profesores que en mi formación profesional me brindaron el conocimiento y el deseo de la superación.

A todos los profesores de la Maestría de Infectología y enfermedades tropicales del Instituto "Pedro Kourí" por sus sabios consejos y útiles enseñanzas. Al colectivo de trabajadores del Instituto Pedro Kourí que son ejemplo del trabajo con amor y dedicación. A todos los que le realizaron una revisión crítica al documento, en aras del mejoramiento.

A mi esposo Pablo, fuente de motivación e inspiración.

A mis padres Maida y Gerardo, guías indispensables.

A mi sobrino Carlitos, príncipe travieso.

RESUMEN

Se realizó un estudio de cohorte para determinar la influencia de la forma de selección de la terapia de rescate en la respuesta terapéutica y en la supervivencia de los pacientes infectados con el VIH-1 que presentaron fracaso a la terapia antirretroviral en el IPK entre los años 2012 y 2016. Se definieron dos grupos basados en la forma de selección de la terapia de rescate utilizada: en base al resultado de la prueba genotípica de resistencia (grupo A) y en base al criterio de expertos (grupo B). Los pacientes fueron evaluados antes del cambio de la terapia de rescate y a los 6, 12, 18, y 24 meses del cambio de tratamiento. Los pacientes de grupo A tuvieron 1,44 veces mayor probabilidad de alcanzar supresión virológica completa que los pacientes del grupo B a los 6 meses, RR 1,44 (1,046-2,054) $p=0,017$. El incremento promedio de Linfocitos T CD4+ fue de 117,40 cel/mm³ en pacientes del grupo A y de 30,04 cel/mm³ en pacientes del grupo B, $p<0,005$ a los 12 meses de iniciado el tratamiento. La incidencia de enfermedades oportunistas fue de 25,7% en el grupo B y de 5,6% en grupo A. El mayor porcentaje de supervivencia acumulada se observó en el grupo el grupo A (98,1%), en comparación con el grupo B (79%). Los pacientes en los cuales el tratamiento de rescate se escogió basado en una prueba genotípica de resistencia tuvieron una mejor respuesta virológica, un mayor incremento de Linfocitos T CD4+ y una mayor supervivencia que aquellos en los que el tratamiento se eligió basado en el criterio de expertos.

PALABRAS CLAVE: Prueba genotípica de resistencia, respuesta terapéutica y supervivencia

CONTROL SEMÁNTICO

ADN: ácido desoxirribonucleico

APV: Amprenavir

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ARVs: antirretrovirales

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

CD4+: linfocitos T CD4

CDC: (Control Disease Center) Centro para el Control de Enfermedades

CE: comité de expertos

CITMA: Ministerio de ciencia-tecnología y medio ambiente

CMSP: células mononucleares de sangre periférica

CMV: Citomegalovirus

CV: carga viral

d4T: Etavudina

DE: Desviación Estadar

DLV: Delavirdina

DRV: Darunavir

EFV: Efavirenz

EO: enfermedad oportunista

ETR: Etravirina

EUA: Estados Unidos Americanos

EVG: Elvitegravir

FC: fracaso clínico

FDA: (Food and Drug Asociation) Agencia responsable de la regulación de medicamentos

FI: fracaso inmunológico

FT: fracaso terapéutico

FV: fracaso virológico

HLA: Complejo de mayor de histocompatibilidad.

HSH: hombres que tiene sexo con hombres

HTLV-III: Virus de la Leucemia Humana de Células T-III

IC: índice de confianza

IF: inhibidores de la fusión

INSTI: inhibidores de la integrasa.

INTR: inhibidor de la transcriptasa

IP: inhibidor de proteasa

IPK: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kour"

ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido y nucleótido

ITINAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

ITS: infección de transmisión sexual

LAV: (Lymphadenopathy-Associated Virus) Virus Asociados con Linfadenopatias

LPV: Lopinavir

LT CD4+: Linfocitos T CD4+

MINSAP: Ministerio Nacional de Salud Pública

MVC Maraviroc

NAM: (nucleoside associated mutations) mutaciones asociadas a nucleósidos

NIH: (National Institute of Health) Instituto nacional de Enfermedades.

NTX: neurotoxoplasmosis

NVP: Nevirapina

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible

OMS: organización mundial de la salud

ONUSIDA: Organización de la Naciones Unidas del Síndrome de inmunodeficiencia humana

PAG: Plan de Acción Global

PCP: neumonía por Pneumocystis jirovesi

PCR: (polymerase chain reaction) reacción en cadena de la polimerasa

PEN: Plan estratégico nacional

PGR: Prueba Genotípica de Resistencia

RAL: Raltegravir

RIC: Rango intercuartílico

RPV: Rilpivirin

RTV: Ritonavir

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida

SIDATRAT: Base de datos Nacional de pacientes sida

SK: Sarcoma de Kaposi

SQV: Saquinavir

TAMs: mutaciones relacionadas con análogos de timidina

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad

TARV: terapia antirretroviral.

TB: Tuberculosis pulmonar

TPV: Tipranavir

VCV: Vicriviroc

VIH-1: virus de inmunodeficiencia humana tipo 1

VIH-2: virus de inmunodeficiencia humana tipo 2

VIS: Virus de la Inmunodeficiencia de los Simios

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. OBJETIVOS:	6
II. MARCO TEÓRICO	7
II.1. RESEÑA HISTÓRICA	7
II.2. ORIGEN DEL VIH	8
II.3. AGENTE BIOLÓGICO	8
II.4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	9
II.5. CLASIFICACIÓN DE LA PROGRESIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD	12
II.6. ENFERMEDADES OPORTUNISTAS	14
<i>II.6.1. Infecciones.....</i>	<i>14</i>
<i>II.6.2. Neoplasias asociadas a VIH.....</i>	<i>15</i>
II.7. TRATAMIENTO DEL VIH	16
<i>II.7.1. Resistencia viral a la TARGA.....</i>	<i>25</i>
<i>II.7.2. Adherencia a la TARGA</i>	<i>29</i>
II.8. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIH	29
II.9. SITUACIÓN MUNDIAL DEL VIH.....	31
II.10. EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH EN CUBA	32
III. MATERIALES Y MÉTODOS	34
III.1. DISEÑO METODOLÓGICO	34
<i>III.1.2. Recogida de los datos y definiciones.....</i>	<i>35</i>
III.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
III.3. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	38
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	39
V. CONCLUSIONES	63
IV. RECOMENDACIONES	64
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

I. INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores desafíos de salud pública mundial de los tiempos modernos lo constituye la pandemia de VIH/sida (1). A pesar de los esfuerzos e intervenciones sociales llevadas a cabo y de resultados alentadores en la búsqueda de una cura, actualmente más de 37,9 millones de personas viven con VIH-1 en el mundo y más de 770 000 de individuos murieron de sida en el año 2018 (2).

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a partir de finales de la década de los años ochenta transformó la infección por el VIH en una enfermedad crónica y controlable; y revolucionó el pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados (3).

Los objetivos de la TARGA son la supresión máxima y prolongada de la carga viral, la reconstitución del sistema inmunológico, la reducción de la morbi-mortalidad relacionada con el sida y, por consiguiente, una mejoría de la calidad de vida de los pacientes (4).

Sin embargo, la toxicidad, la no adherencia y la resistencia son factores que pueden limitar la eficacia y seguridad de la TARGA, contribuyendo al fracaso terapéutico (5). El último informe de la OMS sobre la resistencia a los medicamentos contra el VIH demuestra un alarmante aumento en la prevalencia de la transmisión de esta resistencia (6).

La aparición de resistencia a fármacos ARV es una de las principales causas de fracaso terapéutico y por tanto una amenaza para el impacto sostenido de la TARGA.

La resistencia a la TARGA es la pérdida total o parcial de la susceptibilidad a los antirretrovirales, siendo un mecanismo viral evolutivo de adaptación (7). La cepa viral sin mutaciones, es lo que se denomina cepa salvaje. Las mutaciones que confieren resistencia ocurren en los genes que codifican para las enzimas que son blancos de la terapia, principalmente en: la proteasa, la transcriptasa inversa y la integrasa.

La resistencia puede ser adquirida a través de la presión ejercida por la droga, se desarrolla debido a la reproducción viral en presencia de ARV (ADR), transmitida de una persona a otra (TDR), o pretratamiento (PDR) (6, 8).

La rapidez con que aparece resistencia a los ARVs depende de la barrera genética de cada fármaco en particular, o de un grupo de ARVs, la que está

definida por el número de mutaciones que se requiere para provocar resistencia. Los fármacos con una baja barrera genética requieren de una sola mutación para producir resistencia. Una alta barrera genética, en cambio, está definida por un gran número de mutaciones necesarias para inducir resistencia (9).

Los estudios de resistencias a los fármacos empleados en el tratamiento de la infección por el VIH son una herramienta fundamental para la correcta monitorización y seguimiento de los pacientes. Existen dos tipos de estudio de resistencia: genotípicos y fenotípicos, las primeras son más empleadas en la práctica clínica habitual ya que son más económicas, rápidas y menos complejas de realizar. La utilización de las pruebas genotípicas de resistencia (PGR) en la práctica clínica se modifica y actualiza en dependencia de la prevalencia de mutaciones de resistencia, de los fármacos en uso, de la descripción de nuevas mutaciones y de las metodologías disponibles (10,11).

La persistencia de carga viral detectable en pacientes bajo tratamiento ARV es el principal factor que conduce a la selección de mutantes resistentes y al fracaso terapéutico. El objetivo primordial de la TARGA es suprimir la replicación del VIH a un nivel por debajo del cual las mutaciones de resistencia a los medicamentos no aparecen. Para alcanzar este objetivo las pruebas genotípicas de resistencia pueden ser una herramienta de gran utilidad, particularmente para el manejo de pacientes en fracaso terapéutico al permitir el diseño de esquemas de tratamiento de rescate más potentes, basados en los patrones individuales de resistencia.

La OMS promulgó la estrategia 90-90-90 para el año 2020 y el compromiso global de detener la epidemia de sida para el año 2030, adoptada en la 69 Asamblea Mundial de la Salud, desarrollada en el año 2016. La OMS trazó, además, el Plan de Acción Global (PAG) sobre la resistencia del VIH a los ARVs en el año 2017 (12).

Para lograr estos objetivos las partes interesadas a escala mundial, se propusieron que en el año 2020 el 90% de las personas que vivan con el VIH conozcan su estado serológico, que el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretroviral continuada y que el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral tengan supresión viral. Cuando se

alcance el triple objetivo 90-90-90, el 72,9% de las personas que viven con el VIH en todo el mundo tendrán supresión viral (12).

Los ensayos genotípicos de resistencia son necesarios para que se logre la supresión viral del 90 % de las personas bajo TARGA, para guiar de manera más efectiva la terapia del paciente y para fortalecer la vigilancia de la resistencia antirretroviral en los países (12).

En el reporte de la OMS sobre la resistencia antirretroviral del 2019, basados en la información obtenida de 18 países en diferentes continentes, en 12 de ellos (Argentina, Eswatini, Cuba, Guatemala, Honduras, Namibia, Nepal, Nicaragua, Nueva Guinea, Africa del Sur, Uganda y Zimbabwe) se demostró que más del 10% de los pacientes estudiados presentaban resistencia pretratamiento a los ITINAN(13).

La prevalencia de resistencia antirretroviral entre los individuos que reciben TARGA varía, de forma general, entre el 3% y el 29%, ligeramente superior entre aquellos que han recibido la terapia por más de 48 meses. Entre las poblaciones en las que se presenta fallo virológico a las terapias de primera línea basadas en ITINAN, la resistencia adquirida en los primeros 12 meses (± 3 meses) se encuentra entre el 50% y el 97%. La resistencia doble, tanto a los ITINAN como a los ITIAN, se presenta entre el 21% y el 91% de esos pacientes en el mismo período de tiempo. Es preocupante que en pacientes tratados con estos regímenes por más de 48 meses se encuentra una prevalencia de resistencia adquirida incluso superior (13).

El primer caso de VIH en Cuba se diagnosticó en 1986 y hasta diciembre de 2018 se reportaron 31 000 casos que vivían con la enfermedad (6). La mayor prevalencia de la enfermedad se describe en la población con edades comprendidas entre los 15–49 años de edad (0,4%), siendo superior en los hombres (0,46%) respecto a las mujeres (0,12%), para una relación aproximada de 4/1, respectivamente. En hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y transexuales la prevalencia es superior, 5,82% y 15,60% respectivamente (14).

Cuba sobresale entre los países de la región y el mundo que tienen una respuesta al VIH/sida intersectorial consolidada, que posibilita la atención y vigilancia de los pacientes en su comunidad, donde reciben tratamiento gratuito (15). Sin embargo el país no ha estado exento a la emergencia de la

resistencia a fármacos antirretrovirales como problema de salud que puede comprometer el éxito de la TARV.

El IPK es el centro nacional de referencia en Cuba para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH y donde, desde septiembre de 2009, se realiza el monitoreo de la resistencia a los fármacos antirretrovirales, mediante pruebas genotípicas a pacientes con fracaso terapéutico. Los reportes de resistencia desde el 2009 hasta el 2013, indicaron una alta tasa de resistencia a la TARGA, tanto en pacientes tratados como en no tratados; principalmente a los medicamentos que se emplean en la terapia cubana de primera línea; así como la aparición de resistencia cruzada a la TARGA de última generación (16-18).

Existen varios factores que en Cuba pueden estar contribuyendo a un aumento de la resistencia a los ARVs, entre ellos la prescripción de regímenes subóptimos, el acceso limitado a los estudios de detección de la carga viral y de las pruebas de resistencia; y las opciones limitadas para la sustitución de los medicamentos antivirales en caso de ser necesario (16). En estas condiciones la prueba genotípica de resistencia antirretroviral debe ser considerada un procedimiento básico en el seguimiento terapéutico de los pacientes infectados con el VIH, particularmente frente a un primer fallo terapéutico (19).

Sin embargo las evidencias que sustentan el uso rutinario de las PGR no son concluyentes o contradictorias. Los resultados de algunos ensayos clínicos han cuestionado la utilidad de dichos estudios en la práctica clínica, derivadas de una inadecuada selección de los pacientes candidatos a la realización de esta prueba analítica. La misma se recomienda en pacientes con una carga viral VIH superior a 1 000 copias/mL, con un alto cumplimiento terapéutico antirretroviral y en seis situaciones clínicas: primo-infección, pacientes vírgenes de tratamiento, estado de infección crónica, fracaso terapéutico, mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y profilaxis post-exposición (20).

Justificación del estudio.

A pesar de los grandes avances acaecidos en la terapéutica antiviral contra el VIH, la aparición de resistencia es una de las principales amenazas al impacto sostenido de la terapia con ARVs en Cuba (21,22). Esto impone nuevos retos a la comunidad científica en el manejo de la enfermedad. La utilización correcta de las PGR puede jugar un papel primordial en la lucha contra este flajelo. Por

lo que resulta de gran importancia conocer el impacto que ha tenido la realización rutinaria de dicho estudio en la respuesta al tratamiento y la evolución de los pacientes cubanos con fracaso a la TARGA. Es importante identificar además el subgrupo de pacientes que más pueden beneficiarse con la realización de las PGR en nuestro medio, por lo que resulta vital para el personal médico asistencial conocer la respuesta virológica e inmunológica, la aparición de enfermedades oportunistas y la supervivencia a la terapia de rescate de aquellos pacientes infectados con el VIH-1 que tuvieron fallo terapéutico previo, en dependencia de la forma de selección de la terapia de rescate: pruebas de resistencia o criterio de expertos.

Surgiendo el problema científico: ¿Cómo influyó la forma de selección de la terapia de rescate en la respuesta terapéutica y en la supervivencia a largo plazo de los pacientes infectados con el VIH-1 que presentaron fracaso a la terapia antirretroviral en el IPK entre los años 2012 y 2016?

Hipótesis del estudio:

La terapia de rescate basada en los resultados de las pruebas genotípicas de resistencia influye favorablemente en la respuesta terapéutica y supervivencia a largo plazo de los pacientes infectados con el VIH-1 que presentaron fracaso a la terapia antirretroviral en el IPK entre los años 2012 y 2016.

I.1. Objetivos:

General:

- Determinar la influencia de la forma de selección de la terapia de rescate en la respuesta terapéutica y en la supervivencia a largo plazo de los pacientes infectados con el VIH-1 que presentaron fracaso a la terapia antirretroviral en el IPK entre los años 2012 y 2016.

Específicos:

- Describir las características generales de los pacientes infectados con el VIH-1 que presentaron fracaso a la terapia antirretroviral en el IPK entre los años 2012 y 2016, previo a la administración de una terapia de rescate.
- Comparar la evolución de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate basados en los resultados de las pruebas genotípicas de resistencia y en el criterio de expertos, según las respuestas virológicas, de células CD4+ y la incidencia de enfermedades oportunistas.
- Determinar la influencia de la forma de selección del tratamiento de rescate en la supervivencia de pacientes VIH-1 con fracaso terapéutico.

II. MARCO TEÓRICO

II.1. Reseña histórica

A finales de la década de los años 70 e inicios de los 80 del siglo pasado, en Estados Unidos y Europa se reportaron casos de individuos previamente saludables que mostraban síntomas de disfunción inmunológica. Este nuevo e inusual síndrome se caracterizaba por linfadenopatías generalizadas, infecciones oportunistas (Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), Encefalitis por *Toxoplasma gondii* (NTX), Retinitis por Citomegalovirus y Meningitis Criptocócica), así como una variedad de neoplasias malignas en edad y frecuencia inusitada (Linfoma No-Hodgkin y Sarcoma de Kaposi (SK)) (23-25).

En los individuos afectados, fue un hallazgo común de laboratorio la marcada depleción en sangre periférica del conteo de linfocitos CD4+ (26).

En junio de 1981, por primera vez, la comunidad médica general reparó en la importancia de la enfermedad que emergía, cuando el CDC describió la existencia en California, de cinco hombres con una severa inmunodeficiencia en el Morbidity and Mortality Weekly Report (27).

A esta notificación le siguieron varios informes que reportaban a homosexuales masculinos y usuarios de drogas intravenosas con daños en el sistema inmunológico y linfocitos T, y respondían pobremente a antígenos en ensayos funcionales. Pocos meses después se manifestó que una inmunodeficiencia similar estaba afectando a otros grupos de individuos: hemofílicos, receptores de transfusiones de sangre, inmigrantes haitianos, y más significativamente, los compañeros sexuales e hijos de miembros de los diferentes grupos de riesgo (28).

En 1983, científicos del Instituto Pasteur en Francia aislaron en ganglios linfáticos de un individuo asintomático que presentaba adenopatías generalizadas de origen desconocido, un agente al que en sus inicios se le denominó LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus) (29).

En 1984 el grupo de Robert Gallo (30) reportó, a partir de un paciente con sida, el aislamiento de un retrovirus al que denominaron Virus de la Leucemia Humana de Células T-III (HTLV-III), logrando las primeras evidencias serológicas convincentes que relacionaban al LAV con la inmunodeficiencia que padecían los individuos de los grupos de riesgo (31,32).

Este nuevo retrovirus asociado al sida, presentaba características morfológicas y genéticas típicas del género Lentivirus, denominándose VIH (33), subsecuentemente VIH-1. En 1986 otro retrovirus relacionado con el VIH-1, pero con características inmunológicas propias y menor patogenicidad, fue aislado de individuos residentes en el oeste de África y se denominó VIH-2 (Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2) (34).

II.2. Origen del VIH

La clave para entender el origen del VIH fue el descubrimiento de que virus estrechamente relacionados –Virus de la Inmunodeficiencia de los Simios (VIS) - estaban presentes en una gran variedad de primates africanos (35,36).

VIH y VIS son miembros de los Lentivirus. El VIS se aisló de más de veinte especies de primates africanos.

La hipótesis más plausible indica que la infección por el VIH se originó en los años 30 del siglo pasado y el primer caso documentado de infección por VIH data de 1959, detectado en una muestra de suero conservada de un paciente procedente de la República Democrática del Congo (37).

La historia evolutiva del VIH-1 y el VIH-2 fue reconstruida al detalle, a través de la inferencia que aportan los árboles filogenéticos de los lentivirus de primates. Los dos virus humanos están relacionados con diferentes VIS y por tanto, tienen diferentes orígenes (38,39).

Hay teorías que proponen una explicación de los mecanismos mediante los cuales el VIH saltó a los humanos. Determinadas evidencias sugieren que sólo un proceso natural es responsable de esta emergencia (40).

Especialmente, observando la frecuencia con que la carne de mono infectada con VIS es vendida en los mercados africanos (41), es fácil dilucidar cómo los individuos involucrados en el sacrificio de animales o la preparación de dicho alimento, adquirieron la infección. Es probable que el VIS pasará a los humanos varias veces antes de que se estableciera la vía actual de diseminación de la epidemia de sida y que aquellas incipientes infecciones ocurrieran en comunidades rurales aisladas, donde rápidamente se agotaron los susceptibles, cortando la transmisión (42).

II.3. Agente biológico

El VIH pertenece a la familia *Retroviridae*, que incluye virus que presentan un genoma de ácido ribonucleico (ARN). Los integrantes de esta familia se

agrupan teniendo en cuenta la morfología del core del virión. Las partículas virales son esféricas y rodeadas por una envoltura lipídica compuesta por proyecciones de glicoproteínas (43,44).

El VIH pertenece a la subfamilia *Lentivirinae* que proviene del latín lentus que significa lento. Estos virus persisten y continúan replicándose muchos años antes de aparecer signos de la enfermedad (45).

La estructura de la partícula viral refleja los requisitos fundamentales impuestos por la necesidad del virión para la propagación dentro del hospedero. Estos requisitos incluyen la incorporación del genoma viral en partículas estables fuera de las células, reconocimiento y entrada a las células dianas, replicación del genoma, y la traducción del ARN mensajero viral (ARNm) para producir nuevas proteínas virales (46).

Las partículas virales están compuestas por 1-2% de ARN, 35% de lípidos, y alrededor de un 65% de proteínas, de las cuales $\frac{3}{4}$ del total corresponden a las proteínas estructurales. El resto está compuesto por las proteínas de la envoltura y en menor grado las enzimas virales reversotranscriptasa, integrasa, proteasa y algunas proteínas celulares (47).

El genoma del VIH está formado por dos hebras idénticas de ARN de simple cadena, de polaridad positiva, de aproximadamente 10 kb, a partir de las que se sintetiza el ADN (ácido desoxirribonucleico) proviral (48).

Como otros miembros de la familia *Retroviridae*, el VIH posee tres grupos de genes estructurales *gag*, *env* y *pol*, pero durante su evolución, el VIH-1 adquirió seis genes adicionales para llevar a cabo funciones que se realizan por proteínas celulares. Algunas de estas proteínas accesorias Vif, Vpr, Vpu y Nef no son necesarias para la replicación en ciertas líneas de células T humanas y la infectividad del virus podría verse afectada, en dependencia de estos genes accesorios y del tipo de célula que infecta. Algunos autores consideran que in vivo estos genes podrían ser vitales para la replicación del VIH-1 (49,50).

II.4. Historia natural de la enfermedad

El VIH mantiene una actividad continua en el tejido linfóide, demostrando una replicación viral persistente, a un ritmo asombroso, desde el momento exacto de la infección (48, 49), por lo que la latencia clínica no se acompaña de una latencia virológica, existiendo una marcada interacción entre el VIH y el sistema inmunológico del paciente durante este período (51,52).

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH varían en dependencia del estadio de la enfermedad. En 1993 el CDC, propuso un sistema de clasificación en estadios de la enfermedad, teniendo en cuenta el conteo de linfocitos CD4+ (Tabla 1) y las categorías clínicas de la infección (Tabla 2), (53).

Tabla 1. Sistema de clasificación en estadios para la infección por VIH. CDC, 1992.

Conteo de células T CD4+/mm ³	Categorías clínicas		
	A VIH agudo asintomático (primario) ó LPG*	B Sintomático, condiciones no (A) o (C)	C Condiciones indicadoras de SIDA
≥500	A1	B1	C1
200-449	A2	B2	C2
<200 (indicador de SIDA)	A3	B3	C3

*LPG: Linfadenopatía Persistente Generalizada

Fuente: CDC, 1993

Tabla 2. Enfermedades relacionadas con la infección por el VIH, clasificadas en categorías.

Categoría	Enfermedad
A	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de infección primaria aguda por el VIH • Adenopatías generalizadas persistentes
B	<ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar • Candidiasis bucofaríngea (muguet) • Candidiasis vulvovaginal persistente • Displasia, moderada o grave, o carcinoma in situ del cuello uterino • Síntomas generales, como fiebre o diarrea prolongada • Leucoplasia vellosa oral • Herpes zóster, que puede afectar a más dos dermatomos y que puede ser recidivante • Púrpura trombocitopénica autoinmune • Listeriosis • Enfermedad pélvica inflamatoria • Neuropatía periférica

<p>C</p> <p>(Enfermedades que definen SIDA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis del esófago, los bronquios, la tráquea o los pulmones • Cáncer de cuello uterino invasivo • Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar • Criptococosis extrapulmonar • Criptosporidiosis intestinal crónica • Infección por citomegalovirus, en sitios diferentes al bazo, el hígado o los ganglios linfáticos • Retinitis por citomegalovirus, con pérdida de la visión • Encefalopatía relacionada con el VIH • Herpes simple con úlceras crónicas, bronquitis, neumonitis o esofagitis • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar • Isosporiasis intestinal crónica • Sarcoma de Kaposi • Linfoma de Burkitt • Linfoma inmunoblástico • Linfoma encefálico primario • Infección por el complejo <i>Mycobacterium avium</i> o por <i>M. kansasii</i> diseminada o extrapulmonar • Infección por <i>M. tuberculosis</i> en cualquier sitio, pulmonar o extrapulmonar • Infección por <i>Mycobacterium</i> de otra especie, o de una especie no identificada, diseminada o extrapulmonar • Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> • Neumonía recidivante • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Septicemia por <i>Salmonella</i> spp. recidivante • Toxoplasmosis encefálica • Síndrome de desgaste secundario al VIH
--	--

Fuente: CDC, 1992

El conteo de CD4+ es un marcador excelente del grado de inmunodeficiencia y determina el riesgo inmediato de infecciones oportunistas y otras complicaciones relacionadas con la enfermedad (54).

La carga viral es el marcador de más valor pronóstico, no sólo predice la progresión hacia la enfermedad, independiente del conteo de CD4+, sino también la trayectoria del conteo de LT CD4+ (55,56).

Durante la infección primaria, se desarrollan altos niveles de viremia que varía desde días hasta semanas (57,58).

Estos eventos a menudo se acompañan de un Síndrome Retroviral Agudo, caracterizado por síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, faringitis, rash, linfadenopatía y frecuentemente meningitis aséptica (59,60).

Una activación vigorosa del sistema inmune proporciona una amplia demanda de linfocitos CD4+ para soportar la replicación del VIH, aunque datos en animales y humanos sugieren que la activación de células T no es un absoluto requerimiento para la infección (61,62).

Cuando la viremia alcanza su más alto valor, el conteo de CD4+ disminuye notablemente. En un término de semanas a meses (120 días en una cohorte) el hospedero logra una vigorosa respuesta inmune, que parcialmente consigue controlar la replicación viral. Existen hipótesis acerca de un balance en la producción y destrucción de viriones, con el regreso parcial del conteo de CD4+ a los límites normales, hecho que no es absoluto, ya que se ha demostrado la correlación inversa del mismo con el tiempo de progresión de la enfermedad. De esta forma el hospedero entra en una larga fase asintomática en la que la viremia persiste y billones de virus son producidos y células CD4+ son a diario destruidas. Finalmente, ocurre la progresión de la enfermedad que se caracteriza por un constante aumento de la viremia, la disminución del conteo de CD4+ y por último, una profunda inmunosupresión (63,64).

En la figura 1 se muestra la historia natural de la enfermedad.

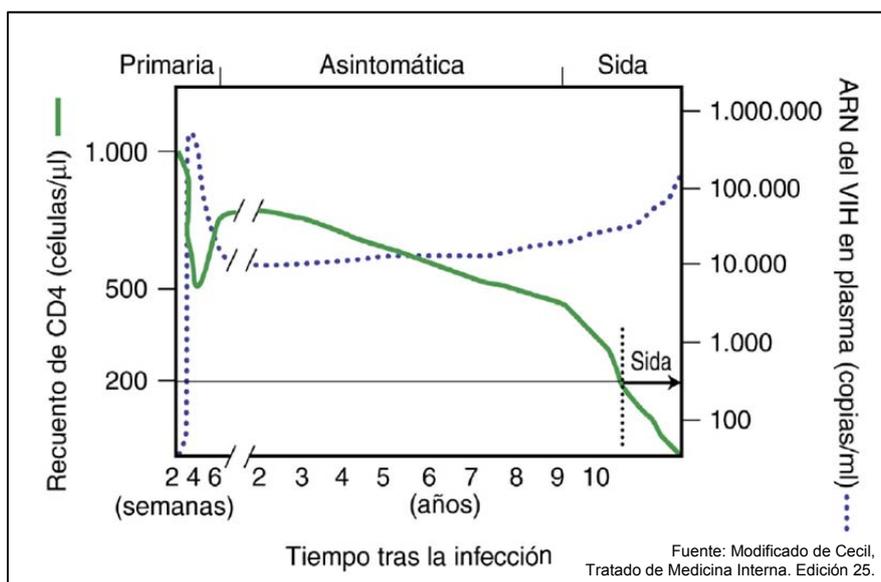


Figura 1. Historia natural de la infección por el VIH.

II.5. Clasificación de la progresión natural de la enfermedad

Entre el 80 y el 90% de los pacientes evolucionan como progresores típicos, que se definen como aquellos pacientes que progresan a sida partir de los cinco años, con mediana progresión de diez años, y una disminución progresiva de los niveles de CD4+. Por otra parte, presentan niveles altos de

anticuerpos neutralizantes y cepas homogéneas en la infección primaria. Durante la fase clínica latente, las cepas que se aíslan son no inductoras de sincitios y se replican lentamente, mientras que durante la fase de progresión a sida las cepas se replican más rápidamente (65).

Se identificó un subgrupo de pacientes que desarrollan sida en un período inferior a cinco años desde el momento de la infección aguda por el virus. A éstos se les reconoce como progresores rápidos y representan entre el 5 y 10% (66).

En ellos la replicación viral, junto con el deterioro inmune, excede el efecto combinado de la cepa específica y la reacción cruzada de la respuesta inmune, ocasionándole el colapso inmediato del sistema inmune, la emergencia de la replicación viral descontrolada y el desarrollo de sida, en ausencia de un período asintomático prolongado. No se observa variación antigénica y la cepa emergente domina la población viral (67).

Presentan una caída de los niveles de linfocitos CD4+ de forma considerable en los primeros dos ó tres años de la infección, no presentan una disminución considerable de la carga viral tras la primoinfección, muestran una caída rápida de la respuesta T citotóxica y bajos niveles de Acs contra las proteínas del VIH (68,69).

Carrington y colaboradores en 1999, reportaron que los haplotipos HLA A, B, C en su forma homocigótica, HLA B*35 y C*04, todos de forma co-dominante, aceleran la progresión a sida (70). Por su parte Martin y colaboradores en 1998 señaló al haplotipo CCR5PI, como el más común, asociado al desarrollo de sida entre los individuos homocigóticos infectados por el VIH (71).

CX3CR1 se describió como correceptor de entrada para el VIH, particularmente expresado en el cerebro. La homocigosis para un haplotipo específico CX3CR1 I249 M280 se asocia con una progresión acelerada de la enfermedad (72).

Alrededor de un 5-10% de pacientes infectados por el VIH se reconocen como no progresores (73).

Este grupo de pacientes tras la seroconversión, presentan un prolongado período asintomático, con más de diez años de evolución sin inmunosupresión celular y sin haber recibido terapéutica antiretroviral (74).

Los estudios del polimorfismo natural del gen CCR5 demostraron que la delección 32 del receptor funcional o la reducida expresión del mismo pueden

tener efectos beneficiosos, previniendo la infección por VIH-1 o retardando la aparición de la enfermedad en los individuos seropositivos (75).

El descubrimiento de este efecto protector potenció el desarrollo de investigaciones encaminadas a la búsqueda de nuevas formulaciones terapéuticas y vacunales. (76).

La presencia del gen anormal se relaciona con determinadas características étnicas (77).

II.6. Enfermedades oportunistas

II.6.1. Infecciones

Las infecciones oportunistas son aquellas que ocurren cuando el sistema inmunitario está deprimido. Son la principal causa de morbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes infectados con el VIH y, además, son responsables de un gran número de hospitalizaciones y de altos costos en la atención (78-80).

A pesar del progreso en el tratamiento antirretroviral y en la profilaxis, las infecciones oportunistas continúan siendo un problema de salud pública, principalmente aquellos de ingresos bajos (81,82).

Estas infecciones producen una serie de complicaciones clínicas que disminuyen la calidad de vida de los pacientes e imponen una pesada carga a las familias y al sistema de salud (83).

Las personas infectadas con VIH pueden experimentar infecciones oportunistas producidas por hongos, virus, protozoos, bacterias o micobacterias. Su presencia en estos pacientes es el resultado de la depleción de los linfocitos CD4+, especialmente cuando el cumplimiento del tratamiento antirretroviral es deficiente. La prevalencia de las infecciones oportunistas también se asocia con la detección tardía de la infección y el desconocimiento de los pacientes de su estado serológico, así como con la respuesta inapropiada del sistema de salud (84-88).

Algunas de estas infecciones causan discapacidad, reducen la expectativa de vida y provocan la utilización intensiva de los servicios de salud, especialmente de hospitalización y cuidados intensivos (89).

Clínicamente, las infecciones oportunistas del pulmón (TB, *P. jirovesii*, *Candida spp.*, *H. capsulatum*) son las más frecuentes, y les siguen el compromiso del sistema nervioso (*T. gondii*, *C. neoformans*, Herpesvirus, virus JC y BK) y de

los ojos (Citomegalovirus (CMV), *T. gondii*), y otras condiciones de carácter sistémico (90-92).

Aunque las tasas de sida e infecciones oportunistas en países de ingresos altos disminuyó en los últimos años, aún se consideran inaceptablemente altas dado su carácter prevenible. En una revisión sistemática, se encontró que la incidencia de tales infecciones en los países de altos ingresos variaba entre 5,5 y 50 por 100 personas al año, y la prevalencia entre 27,4 y 56,7 %, en tanto que en los países de ingresos bajos y medios la incidencia fue de 12,2 a 93,9 por año y la prevalencia estuvo entre 32,0 y 77,7 % (93,94).

II.6.2. Neoplasias asociadas a VIH

El término neoplasia asociada a VIH se utiliza para describir un gran número de neoplasias (marcadoras o no de sida) que tienen una incrementada incidencia entre los pacientes infectados con VIH. Adicionalmente estos pacientes pueden desarrollar neoplasias incidentales (95).

Una gran proporción de personas con infección por VIH o sida se encuentran actualmente en una edad en la que aumenta el riesgo de cáncer, y en la actualidad se desarrolla una amplia variedad de cánceres en pacientes con infección por VIH en asociación con un variado rango de conteos de CD4+ (96,97).

La incidencia de las neoplasias que definen el sida se mantiene relativamente estable durante las últimas dos décadas, pero la incidencia de las neoplasias que no definen el sida aumentó y representan una proporción cada vez mayor de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el cáncer en esta población.

En estos pacientes hay varios factores que contribuyen a una mayor incidencia del cáncer. Las personas con infección por VIH tienen estimulación antigénica crónica, inflamación y desregulación de las citoquinas (incluso con control de la carga viral y conteos normales de CD4+), que contribuyen al desarrollo de linfomas y otras neoplasias. Además, las personas con riesgo de infección por el VIH tienen mayores tasas de infección con los oncovirus (98).

El virus del SK, el del Papilomavirus humano y el de la Hepatitis B se transmiten sexualmente, y su prevalencia aumenta en personas con múltiples contactos sexuales, al igual que el VIH. La prevalencia de tabaquismo es alta en algunas poblaciones de personas infectadas con VIH, lo que contribuye a una mayor incidencia de cáncer de pulmón y otros tipos de neoplasias

relacionadas con el tabaquismo. La infección por VIH también aumenta la incidencia de neumonía, que a su vez aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en esta población (99).

Finalmente, en una población positiva al VIH que envejece, los cánceres incidentales aparecen en una proporción cada vez mayor (por ejemplo, cáncer de colon, mama y próstata) (95).

II.7. Tratamiento del VIH

El tratamiento de la infección por el VIH mejoró desde la introducción de una terapia combinada potente en 1996. El tratamiento antirretroviral reduce drásticamente la morbilidad y mortalidad asociadas al VIH y transformó la infección en una condición crónica y manejable. Además, la TARV es altamente eficaz en la prevención del VIH. Debido al rápido y creciente desarrollo de los conocimientos acerca de la infección por el VIH, la disponibilidad de nuevos agentes y nuevos datos clínicos pueden cambiar las opciones y preferencias terapéuticas (100).

Sin la TARV, la mayoría de las personas infectadas con el VIH desarrollan, eventualmente, inmunodeficiencia marcada debido al agotamiento de los CD4+, que predispone a la aparición enfermedades definitorias del sida y muerte prematura. El objetivo principal de la terapia antirretroviral es prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas al VIH con el objetivo de disminuir al máximo la replicación viral. La supresión viral duradera conserva la función inmunológica y la calidad de vida en general, reduce el riesgo de desarrollar complicaciones definitorias y no definitorias de sida y prolonga la vida. Además, la presencia de ARN viral en el plasma es el principal factor de riesgo para la transmisión del VIH por lo que el objetivo secundario de la TARV es reducir su transmisibilidad (100).

Generalmente, los individuos infectados con el VIH presentan recuentos bajos de CD4+ a su diagnóstico. Sin embargo, se desarrollan estrategias para un diagnóstico temprano, sobre todo en las poblaciones de riesgo. Aplazar la terapia antirretroviral hasta que disminuyan los recuentos de LT CD4+ pone a estos pacientes en riesgo de desarrollar condiciones que definen el sida, así como algunas condiciones graves no relacionadas con el mismo. Además, la magnitud del aumento de los LT CD4+ es directamente proporcional con su recuento al inicio del TARV. En consecuencia, muchos pacientes que

comienzan el tratamiento con recuentos de CD4+ <350 células/mm³ demoran de hasta 10 años para alcanzar recuentos de CD4+ >500 células/mm³ y tienen una esperanza de vida más corta que los que inician la terapia con recuentos de CD4+ más altos (101).

Dos ensayos clínicos, extensos y aleatorizados, que evaluaron el momento óptimo para el inicio del tratamiento antirretroviral: START y TEMPRANO, demostraron una reducción de aproximadamente el 50% en la morbilidad y la mortalidad entre los individuos infectados con VIH que tenían recuentos de LT CD4+ >500 células/mm³ y que se asignaron al azar para recibir TARV inmediatamente, contra aquellos pacientes controles al azar en los que se retrasó el inicio de la terapia. La decisión de iniciar la TARV debe considerar siempre las comorbilidades del paciente, su voluntad y su disposición para iniciarla. Por lo tanto, la TARV puede diferir de paciente a paciente debido a factores clínicos y psicosociales. No obstante, la terapia debe iniciarse lo antes posible (102,103).

En la actualidad existen más de 30 fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH correspondientes a siete mecanismos de acción farmacológicas diferentes: Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), Inhibidores de la Transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), Inhibidores de Proteasa (IP), Inhibidores de la fusión (IF), Inhibidores de la unión a los correceptores, Inhibidores de la Integrasa e Inhibidores post-unión al CD4. Además, dos medicamentos, ritonavir y cobicistat se usan como potenciadores farmacocinéticos para mejorar los perfiles de algunos medicamentos antirretrovirales por ejemplo, los IP y el elvitegravir que es un Inhibidor de la Integrasa (104).

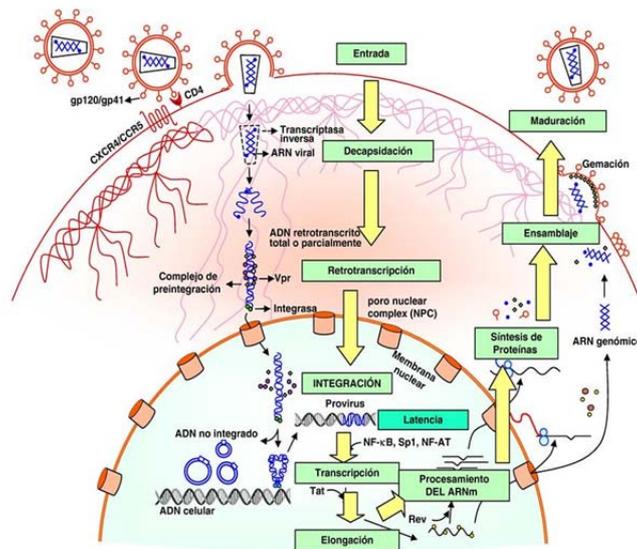


Figura 2. Ciclo biológico del VIH.

Según las últimas guías de tratamiento del NIH (National Institute of Health, EUA) el régimen antirretroviral para un paciente virgen de tratamiento por lo general consiste en dos ITIAN, administrados en combinación con un tercer fármaco antirretroviral activo de una de las siguientes clases de medicamentos: un inhibidor de la integrasa, un ITINAN, o un IP, con un potenciador farmacocinético (100).

Teniendo en cuenta las múltiples opciones que existen para una terapia inicial, la selección de un régimen para un paciente en particular debe guiarse por factores tales como: eficacia virológica, toxicidad, número de píldoras a tomar, frecuencia de dosificación, potencial de interacción farmacológica, resultados de pruebas de resistencia, comorbilidades, acceso, y costo .

Algunos pacientes por diversas situaciones pueden desarrollar una falla terapéutica, la cual se define como la incapacidad de la TARV para conseguir o mantener la carga viral en <200 copias/mL. Evaluar y manejar a un paciente que experimentó una falla de la terapia antirretroviral inicial es complejo (100).

La valoración de este fallo debe incluir la evaluación de la adherencia a la TARV, las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimentos, la tolerancia al fármaco, la evolución de la carga viral y el conteo de CD4+, la historia de tratamientos antiretrovirales y los resultados de las pruebas de resistencia .

El nuevo régimen debe incluir, al menos, dos y preferiblemente tres fármacos completamente activos que son aquellos en los que se haya demostrado con pruebas de resistencia o en base a la historia de la TARV que no tienen

compromiso de su actividad farmacológica. Estos fármacos deben incluir al menos uno con un nuevo mecanismo de acción (100).

Dos de las situaciones que pueden llevar a desarrollar una falla terapéutica son el desarrollo de resistencia del virus a la TARV y la falta de adherencia al tratamiento.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos.

Esta clase farmacológica es la más antigua y su uso asociado con dos drogas constituye el esqueleto del tratamiento antirretroviral, también denominado triterapia. El tratamiento antirretroviral está constituido por tres fármacos, dos de los cuales corresponden a los ITIAN, siendo de elección la tercera droga entre las familias de ITINAN, IP, INSTI. Actualmente, la tercera droga de elección en países desarrollados son los inhibidores de integrasa (105).

Los ITIAN son profármacos que poseen un mecanismo competitivo con los nucleósidos o nucleótidos fisiológicos, de los que difieren únicamente en pequeños cambios en la molécula de ribosa. Los ITIAN se incorporan a la cadena de ADN viral durante el proceso de transcripción reversa, interrumpiendo la elongación de la misma y como consecuencia, inhiben la replicación viral (105).

De acuerdo a su estructura molecular se pueden dividir en análogos de bases púricas: adenosina (didanosina) y guanosina (abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (zidovudina y estavudina) y citidina (emtricitabina, lamivudina).

Las interacciones de los análogos de nucleósidos se deben fundamentalmente a la potenciación de su toxicidad, por ejemplo, anemia con la asociación de AZT a ribavirina, cotrimoxazol, o ganciclovir, entre otros. Lamivudina, emtricitabina, estavudina y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal. Se describe un aumento del riesgo de toxicidad renal al asociar tenofovir a algunos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. La combinación de tenofovir con otros fármacos debe evitarse en lo posible (105).

Si bien los ITIAN poseen efectos adversos a corto plazo, hoy en día denominado “tolerancia”, los más característicos aparecen a largo plazo y se relacionan con la toxicidad mitocondrial. Los mecanismos de toxicidad mitocondrial y celular son complejos, destacando, entre otros, el hecho de que estos fármacos, además de inhibir la transcriptasa reversa del virus, pueden

inhibir la ADN polimerasa gamma mitocondrial. Aunque por su mecanismo de acción todos los análogos pueden producir toxicidad mitocondrial, se produce con más frecuencia con los análogos de timidina, fármacos actualmente en desuso, y, por lo que en la práctica clínica estos efectos son infrecuentes o anecdóticos. Dependiendo del fármaco, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables: miopatía, neuropatía, esteatosis hepática y acidosis láctica, pancreatitis y lipoatrofia periférica, posiblemente esto ocurra todos los análogos, pero predominantemente con estavudina y zidovudina (106).

Como en el resto de las terapias ARVs, los tratamientos con cualquiera de estos compuestos a menudo inducen la emergencia de cepas de VIH-1 que tienen disminuidas la susceptibilidad a la droga. Se plantea la resistencia a los análogos por diferentes mecanismos, la introducción de mutaciones que conducen a un aumento de la pirofosforólisis, con lo cual se revierte el bloqueo de la cadena y se permite que continúe la síntesis del ADN (107).

Estas mutaciones se conocen como NAM (nucleoside associated mutations). En general, disminuyen la sensibilidad a casi todos los ITIAN excepto a la lamivudina, provocando una resistencia cruzada entre ellos en mayor o menor grado. Esto tendrá gran importancia en la elección de los fármacos de este grupo que deben intervenir en la terapia (M41L, D67N, K70R, L210W, T215YF, K219Q). Las mutaciones que ocurren en la transcriptasa inversa viral, responsable de la pérdida de la sensibilidad a los análogos, se clasifican como: mutaciones relacionadas con análogos de timidina (TAMs). Las TAMs son las responsables de accionar el mecanismo de pirofosforólisis y por tanto de la eliminación del AZTy el d4T (108).

La introducción de mutaciones que permiten la discriminación entre nucleósidos naturales y sintéticos con lo que se impide la incorporación del fármaco (V75T, M184V, K65R, K70E, L74V) menos conocidos como Inhibición esférica, y el aumento en el número de enzimas (transcriptasa inversa) presentes en el virión, con lo cual disminuye la presión farmacológica frente a Lamivudina, emtricitabina, abacavir y en menor medida a al tenofovir. La inserción en la posición 69 y la mutación Q151M, son mutaciones complejas que causan resistencia a casi todos los medicamentos de esta clase (107).

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos.

Estos compuestos inhiben la transcriptasa inversa (TI) viral porque se unen e inducen la formación de un bolsillo hidrofóbico próximo al sitio activo de la enzima. Los no análogos cambian la conformación espacial del sitio de unión del sustrato y reducen la actividad de la polimerasa. Actualmente se emplean cinco compuestos de esta familia en el tratamiento del paciente infectado con VIH-1: la etravirina (ETR), delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) y el rilpivirin (RPV) (109). Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente en forma de exantema cutáneo, son los efectos adversos más frecuentemente asociados a esta familia, especialmente con nevirapina y etravirina. La hepatotoxicidad también aparece con cierta frecuencia, particularmente con nevirapina. Con efavirenz también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas de tratamiento. Las alteraciones del sistema nervioso central (sueños vívidos, mareos, insomnio, depresión) son características propias de efavirenz (110).

El mecanismo de resistencia que ejerce el VIH es la incorporación de mutaciones en el bolsillo hidrofóbico de unión de la transcriptasa inversa con el ITINAN con lo que se impide la unión del fármaco (111).

Los ITINAN tienen baja barrera genética de resistencia, una sola mutación puede ser suficiente para generar un alto grado de resistencia a uno o más análogos no nucleósidos. Los altos niveles de resistencia a la NVP generalmente requieren de una sola mutación, el EFV de una o dos mutaciones, y la ETR, de dos. Entre los no análogos existe un alto nivel de resistencia cruzada, resultado de dos mecanismos: (I) la mayoría de las mutaciones de resistencia ITINAN reducen la susceptibilidad a dos o más ITINAN; y (II) la baja barrera genética de la resistencia ITINAN hace que emerjan in vivo múltiples linajes virales resistentes independientes, aun cuando ellas puedan no ser detectadas por los ensayos de resistencia. Las mutaciones más comunes son las K101P, K103N, Y181C, G190S (112).

Inhibidores de la integrasa.

Los inhibidores de la integrasa son los medicamentos que se incorporaron a la terapéutica más recientemente. Entre los aprobados por la FDA encontramos al Raltegravir (RAL), al Elvitegravir (EVG), y de manera mas reciente al Dolutegravir (DTG), los cuales actúan sobre la reacción de transferencia de la

doble cadena de ADN viral al ADN nuclear, por lo cual se les conoce como Inhibidores de la integrasa. El mecanismo de acción del inhibidor es unirse específicamente al complejo integrasa/ADN viral e interactuar con dos iones magnesios (cofactores de la enzima) en el sitio activo de la integrasa y con el ADN viral. Por tanto, todos los INSTI tienen dos componentes esenciales, una molécula que capta metales, la cual secuestra el magnesio del sitio activo, y un grupo hidrofóbico, que interactúa con el ADN viral y con la enzima en el complejo. Estos son los únicos ARVs que interactúan con dos elementos esenciales del virus, la enzima integrasa y el ADN viral, que es el sustrato para la integración (110).

Los estudios BENCHMRK-1 y 2 son los ensayos clínicos que proporcionaron inicialmente mayor información sobre las posibles vías de resistencia a raltegravir. Las mismas son: selección de una histidina (H) en la posición 155, selección de diversas mutaciones en la posición 148 y cambios en la posición 143. Los virus que presentan la mutación N155H de forma aislada, al continuar presionados farmacológicamente, seleccionan gradualmente otras mutaciones que incrementan el grado de resistencia al fármaco. Estas mutaciones secundarias son varias: L74M, E92Q, T97A, G140S, G163K/R, V151I y D232N. No se define un patrón predominante. Por el contrario, en los virus que desarrollan resistencia al raltegravir seleccionando cambios en la posición 148, sí existe un patrón de resistencia predominante: Q148H + G140S. El impacto en la susceptibilidad a raltegravir de estas mutaciones en ensayos in vitro muestra que, tanto la mutación N155H como los cambios en la posición 148, reducen significativamente (más de 10 veces) la sensibilidad al fármaco, (113). El DTG ha mostrado una mayor barrera genética que los otros medicamentos de esta clase, solo las mutaciones Q148 RHK, E138KA y G140SAC, reducen la susceptibilidad del mismo (110).

Inhibidores de la proteasa.

La proteasa del VIH-1 es la enzima responsable de escindir los precursores poliproteicos de gag y gag-pol durante la maduración del virión. Actualmente se encuentran en uso: Amprenavir (APV), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Lopinavir (LPV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) y Tipranavir (TPV)

Como la proteasa tiene un papel fundamental en el ciclo viral y es una proteína relativamente pequeña, se pensó inicialmente que la resistencia a los

inhibidores de proteasa sería poco común. Sin embargo, el gen de la proteasa tiene una gran plasticidad, con polimorfismos en 49 de los 99 codones que codifican para esta enzima y están definidas más de 20 sustituciones aminoacídicas relacionadas con resistencia (114).

Todos los IP se metabolizan por vía hepática (isoenzimas del citocromo P450). Las principales interacciones medicamentosas relacionadas con los IP ocurren, en gran medida, como resultado de la inducción o inhibición del CYP3A4. Por ello, ninguno necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica, por lo que no hay recomendaciones específicas en ese sentido. En la mayor parte de los casos se utilizan siempre potenciados con ritonavir, comportándose como potentes inhibidores de CYP3A4 y de otras isoenzimas y proteínas transportadoras. Debido a su efecto inhibitorio se producen interacciones farmacocinéticas relevantes con fármacos como los inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), estatinas o antagonistas del calcio, entre otros (115).

Por este motivo, no se recomienda asociar IP potenciados por el riesgo de toxicidad cuando se administran con otras drogas que comparten la misma ruta metabólica vía CYP450: amiodarona, analgésicos opiáceos (dextropropoxifeno, meperidina), benzodiazepinas (diazepam, flurazepam, midazolam [por vía oral], triazolam), clozapina, colchicina (en caso de insuficiencia renal o hepática), derivados de la ergotamina, drogas de abuso (éxtasis, metanfetamina), estatinas (lovastatina, simvastatina y atorvastatina en dosis mayores a 20mg/día). Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasas como sildenafil pueden emplearse en dosis reducidas para la disfunción eréctil, pero su uso está contraindicado en la hipertensión pulmonar (116).

El uso de los IP está contraindicado, además, con formas farmacéuticas de administración no-oral, entre ellos los inhalados como fluticasona, budesonida (síndrome de Cushing) o salmeterol (prolongación del intervalo QT) (117).

Los mecanismos de resistencia a estos fármacos están relacionados con mutaciones que inducen cambios en el centro activo de la enzima que hacen que se prefiera la poliproteína viral al fármaco en sí. Cuando existen más de dos de estas mutaciones la respuesta está comprometida.

- L33F contribuye a la resistencia a FPV/r, DRV/r, LPV/r, ATV/r, y TPV/r.

- M46I/L disminuye la susceptibilidad a IDV/r, NFV, FPV/r, LPV/r, y ATV/r en presencia de otras mutaciones.
- I84V RI/RA a ATV/r, FPV/r, IDV/r, NFV, y SQV/r; y baja a LPV/r, TPV/r, y DRV/r.
- L90M resistencia a NFV, SQV/r, ATV/r e IDV/r.

Los cambios en los puntos de corte de la proteasa constituyen otro mecanismo. Aunque por sí solos no producen resistencia, en ocasiones mejoran la cinética de la proteasa que había incorporado mutaciones de resistencia previas, es decir, mejoran la fitness de un virus resistente (118).

En general, se precisan al menos 3 mutaciones para observar una pérdida de sensibilidad considerable a los IP, excepto en el caso del nelfinavir al que se puede presentar resistencia con única mutación: la D30N. En cualquier caso, la interpretación de la resistencia en base a las mutaciones en el gen de la proteasa es complicada y sería recomendable el consejo de expertos (119).

Inhibidores de la Entrada

La entrada del virus a la célula involucra algunas proteínas y comprende una serie de eventos que culminan con la fusión de las membranas y la liberación del virus en el citoplasma. Los inhibidores de la entrada pueden ser subdivididos en diferentes clases dependiendo de la inhibición de distintos pasos en este proceso.

Inhibidores de la fusión.

Los inhibidores fusión (peptídicos) fueron diseñados basados en el descubrimiento de los dos dominios homólogos de la proteína viral gp41; los que interactúan y promueven la fusión de las membranas (celular/viral).

La resistencia a este grupo de inhibidores está relacionada con cambios aminoacídicos en la región amino terminal de la gp41 (120).

Antagonistas de los correceptores.

Lo ideal sería que los inhibidores de los CCR5 bloqueen la unión de la envoltura viral, sin bloquear a las quimoquinas nativas y por ende su función, que es la transducción de señales.

Se han ensayado tres antagonistas: Vicriviroc (VCV), Maraviroc (MVC) y el Aplaviroc, que inhiben la replicación en humanos.

En el 2007 se aprobó el uso del MVC en humanos por la FDA. Ese compuesto se une a la cavidad hidrofóbica-transmembranal del CCR5. Esta unión altera la

conformación del receptor e impide la interacción con el lazo V3 de la gp120. El CXCR4 también es conocido como co-receptor para la entrada del VIH-1 a la célula; sin embargo, los antagonistas de CXCR4 desarrollados hasta la fecha han fallado en ensayos clínicos (121).

Los mecanismos potenciales de resistencia descritos están relacionados con: (1) cambio de tropismo (utilización de CXCR4 en lugar de CCR5 para la entrada); (2) incremento de la afinidad por el co-receptor; (3) utilización del receptor del inhibidor para la entrada y (4) incremento de la velocidad de entrada.

Es una preocupación de la comunidad científica el cambio de tropismo cuando se administra esta clase de ARV en infección primaria con la consiguiente emergencia de virus con tropismo por el co-receptor CXCR4 (X4), y por ende una rápida progresión de la enfermedad. La selección de virus con tropismo por el co-receptor X4 debido al tratamiento con antagonista de CCR5, pudiera tener un impacto negativo en la patogénesis del VIH (122).

II.7.1. Resistencia viral a la TARGA

La resistencia del VIH a los antirretrovirales se define como cualquier cambio en la estructura viral que favorezca su replicación en concentraciones determinadas de un medicamento de esa clase. Específicamente, la resistencia es un fenotipo, o característica de crecimiento del virus, que se encuentra alterado como resultado de un cambio en el genotipo del mismo, y que siempre se mide como el cambio en relación con un virus o cepa de referencia que puede ser incluso del mismo individuo (123).

Fallo a la terapia ARV: Es el evento caracterizado por la falta de respuesta clínica, inmunológica o virológica en pacientes con TARGA.

Fallo virológico:

- Más de 200 copias /mL de CV a las 24 semanas de TARGA.
- Más de 50 copias /mL de CV después de 48 semanas de TARGA.
- Carga viral > de 200 copias/mL en dos determinaciones consecutivas después de haber alcanzado la supresión de la viremia (124).

Fallo inmunológico: Incremento menor a 25-50 células/mm³ por encima del conteo basal de CD4, después de un año de TARGA, o disminución por debajo del nivel basal estando bajo tratamiento.

En el Plan estratégico nacional para la atención a pacientes cubanos que viven con VIH (PEN, 2018), se toma como criterio, además, de fracaso inmunológico un valor de LT CD4+ inferior a 100 células/mm³ de forma persistente.

Fallo clínico: aparición de enfermedades oportunistas, después de por lo menos tres meses de TARGA, excluyendo el síndrome de reconstitución inmune (125).

Criterio para considerar respuesta correcta a la terapia: Cuando la carga viral en plasma es menor de 50/20 copias/mL a las 16-24 semanas. Estos pacientes tienen respuesta virológica al mes (disminución mayor que 1 logaritmo/mL) y a las 12-16 semanas tienen una carga viral plasmática indetectable por las técnicas convencionales.

A pesar de que cada año se aprueban nuevos fármacos ARV, cada vez más se desarrollan resistencias directas a los mismos y cruzadas a otros compuestos ARVs, claro está, las opciones terapéuticas no son ilimitadas. Así pues, entender los mecanismos básicos del desarrollo de las resistencias, las pruebas utilizadas para detectar su presencia y los enfoques para su manejo en la clínica, resulta crucial para conseguir una terapia mucho más eficaz.

Actualmente se dispone de métodos para determinar los cambios ocurridos en el genoma (pruebas genotípicas) y para medir cambios en la susceptibilidad in vitro a un fármaco específico (pruebas fenotípicas). Las resistencias se determinan mediante estudios del genoma del VIH-1 que caracterizan la secuencia primaria de nucleótidos de la Transcriptasa inversa y la prueba de resistencia, con la que pueden detectarse las mutaciones presentes en ellas (126).

Tipos de resistencias:

El concepto de virus salvaje se refiere a aquel virus de constitución genética normal, que no ha sufrido cambios en su genoma. Por otra parte, cualquier alteración en la secuencia de un gen, sea por inserción, translocación o delección de uno o varios aminoácidos, se conoce como mutación. Aparece resistencia cuando alguno de estos cambios en el genoma viral se traduce en una reducción de la sensibilidad a uno o más fármacos. Según la forma de expresión de estos cambios se hablará de resistencias genotípicas, fenotípicas o celulares (127).

Resistencias genotípicas

Aparecen como consecuencia de mutaciones puntuales en las regiones del genoma viral que codifican proteínas claves del ciclo viral, como pueden ser la transcriptasa inversa y la proteasa.

Estas resistencias se expresan como el listado de todas las mutaciones que difieren de la cepa salvaje. Por su parte, cada una de las mutaciones se expresa mediante un número precedido y seguido de una letra. El número indica la posición en el gen donde se produjo la alteración y cada letra se refiere, de forma abreviada, a un aminoácido: la primera indica el que debería ir en esa posición si se tratara del virus salvaje y la última el aminoácido mutado. Así, por ejemplo, la mutación M184V expresa que en el codón 184 de la transcriptasa inversa viral se sustituyó una metionina por una valina. El número de mutaciones necesario para que aparezca resistencia puede variar entre una (como en el caso de resistencia a la lamivudina con la mutación M184V o a la nevirapina con la K103N) o varias (como en el caso de los inhibidores de la proteasa) (127).

Resistencias fenotípicas

Las resistencias fenotípicas aparecen tanto como consecuencia de resistencias genotípicas en la población viral predominante como de la presencia de resistencias celulares en el paciente.

Ensayo	Modalidades	Limitaciones
Fenotípico	Inhibición de sincicios Ensayos de inhibición en CMSP RT-Antiviograma	Selección de cepas No informa de poblaciones minoritarias Detecta sólo 10%-25% de variantes
Genotípico	Ensayo de secuencias Ensayo de mutaciones puntuales	Detención limitadas de mutaciones

CMSP: células mononucleares de sangre periférica.

(127)

Resistencias celulares

Aparecen como consecuencia de mecanismos reguladores a nivel de las células hospederas (linfocitos T CD4 o macrófagos) que disminuyen la sensibilidad a los fármacos (128).

Ensayos genotípicos para determinar la resistencia del VIH-1.

Consisten en el análisis de la secuencia del genoma viral, lo cual permite la identificación de mutaciones que se relacionan con resistencia y/o resistencia cruzada.

Por tanto, se logran identificar, una por una, las mutaciones que se asocian con cambios en la susceptibilidad del virus a los fármacos. Para ello se requiere la tecnología de PCR (polymerase chain reaction) para amplificar las regiones del genoma viral que codifican las enzimas principales del proceso de replicación viral, es decir, la transcriptasa inversa y la proteasa y que son los blancos principales de la TARV. Dicha técnica tiene una limitación importante y es que si la carga viral es inferior a 1 000 copias de ARN viral/mL de sangre, no es posible la amplificación y por tanto, no se puede genotipar (129).

Las pruebas genotípicas se emplean más que las fenotípicas porque son más sensibles para detectar la resistencia desarrollada (130).

El ensayo genotípico resulta ser, sin dudas, la técnica más disponible, requiere menos tiempo para su realización, es menos compleja técnicamente y tiene un menor costo económico (129).

Finalmente, es necesario enfatizar que aún con el beneficio de las pruebas de resistencia interpretadas correctamente, sólo los médicos con experiencia en el tratamiento del VIH deberían iniciar, interrumpir o cambiar la terapia antirretroviral y hacerlo, teniendo en cuenta, la situación clínica y el contexto psicosocial del paciente.

Ensayos fenotípicos para determinar la resistencia del VIH-1

Proporcionan la medida de la replicación viral in vitro en presencia de fármacos antirretrovirales, es decir, realizan una valoración cuantitativa directa del nivel de susceptibilidad de una muestra viral a determinados fármacos in vitro. Los valores obtenidos de la muestra del paciente se comparan con los de una cepa salvaje de referencia. El grado de resistencia está dado por la diferencia en la susceptibilidad a un determinado fármaco conseguida entre ambas muestras y se expresa como el número de veces que aumenta la IC₅₀ respecto a la cepa

salvaje, es decir, indica que es necesaria una mayor cantidad de fármaco para inhibir el crecimiento del virus del paciente in vitro (131).

II.7.2. Adherencia a la TARGA

La OMS, desde 2004, adopta y promueve el concepto de adherencia al tratamiento refiriéndose a éste como el grado en el cual el comportamiento del paciente (la toma de los medicamentos de acuerdo con la dosificación prescrita, la persistencia a lo largo del tiempo y la introducción de cambios en su estilo de vida) responde a las indicaciones o recomendaciones dadas por el profesional de la salud (132).

La misma puede verse influida por una serie de factores, entre los que se incluyen: la situación social, el estado clínico del paciente, el régimen prescrito y la relación médico-paciente (132).

La adherencia deficiente suele ser consecuencia de una o más barreras conductuales, operacionales y psicosociales: depresión y otras enfermedades mentales, deterioro neurocognitivo, bajo nivel de conocimientos sobre salud, bajos niveles de apoyo social, eventos estresantes de la vida, rutinas diarias ocupadas o no estructuradas, uso activo de sustancias adictivas, personas sin hogar, pobreza, no revelación del estado serológico del VIH, negación, estigma y acceso inconsistente a medicamentos (133,134).

Las características de uno o más fármacos componentes de la TARGA prescrita pueden afectar la adherencia. Los regímenes de una vez al día, incluidos aquellos con poca cantidad de píldoras, sin un requerimiento de alimentos, y pocos efectos secundarios o toxicidades, se asocian con niveles más altos de adherencia (135, 136,137). Los regímenes de una sola tableta, que incluyen todos los antirretrovirales en una píldora que se toma una vez al día, son los más aceptados por los pacientes (100).

II.8. Factores asociados a mortalidad en pacientes infectados con el VIH

En la era de la TARGA la mortalidad y la incidencia de enfermedades definitivas de sida descienden sustancialmente en los pacientes infectados con el VIH y que tienen acceso a la terapia. Se describe un descenso de la proporción de muertes atribuidas al sida en cohortes de pacientes tratados con TARGA y se refleja una mejoría del pronóstico. Esta estrategia de terapia continúa reduciendo las tasas de mortalidad atribuibles a la infección por el VIH

en países desarrollados que puede estar ahora más cerca de la mortalidad de la población general no infectada (138).

Consecuentemente, los patrones de mortalidad y morbilidad están cambiando en la población infectada (139).

La atención se mueve de las infecciones oportunistas o neoplasias asociadas al sida, a problemas relacionados con la terapia (toxicidad, interacción entre fármacos o resistencia a antiretrovirales), a comorbilidades denominadas enfermedades no asociadas a sida o a eventos no sida. Dichas comorbilidades a menudo ocurren secuencialmente o concurrentemente, y pueden ser la consecuencia de un estado de inflamación crónica debido a la infección por el VIH, el estilo de vida y la edad, y la toxicidad a largo plazo de la TARGA.

Como ocurrió en la cohorte suiza (139) y en la española (140), la comorbilidad y la multi-morbilidad debido a enfermedades no sida, particularmente diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, neoplasias no sida y osteoporosis, son frecuentes en las personas con infección por el VIH y su importancia aumenta con la edad más avanzada de los pacientes.

Algunos estudios observacionales indican que el riesgo de infarto del miocardio se incrementa con cada año de TARGA (141) y también sugieren que las tasas de mortalidad causadas por cáncer y enfermedad cardiovascular se incrementan más en los pacientes infectados con el VIH que en la población general, a consecuencia de la activación inmune y el envejecimiento acelerado (142).

Otro estudio reportó una prevalencia alta de hipertensión, hipertrigliceridemia y lipodistrofia en personas infectadas mayores de 50 años, comparado con individuos controles de la misma edad sin infección por el VIH, lo que sugirió que el VIH acelera la edad biológica (143).

Sin embargo, el concepto de envejecimiento prematuro de las personas seropositivas al VIH es controvertido, particularmente cuando se considera la investigación de los efectos de la edad en neoplasias no sida (144).

El estudio de la cohorte suiza (139) en el que se investigó la influencia de la edad en la epidemiología de los eventos asociados al sida, observó que las personas con valores más altos de CD4+, era menos probable que desarrollaran eventos asociados al VIH y enfermedades no asociadas al VIH, y era menos probable que murieran.

Sin embargo, en los países subdesarrollados en los que el acceso a la TARGA es limitado y la prevalencia de la enfermedad es elevada, las causas dominantes de muerte en personas infectadas con el VIH siguen siendo las infecciones oportunistas y otros eventos definitorios de sida (145).

En un estudio realizado en Zhejiang, China, en más de 13 000 pacientes infectados con el VIH, el 76,4% de los pacientes con diagnóstico de sida fallecieron de enfermedades definitorias del mismo y la TB justificó hasta uno de cada tres decesos. Los principales factores asociados a mortalidad fueron el diagnóstico tardío y el no uso de la TARGA (146).

En otro estudio realizado en México, hasta un 55% de toda la mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes fue justificada por eventos definitorios de sida, asociada, principalmente, al no uso de la TARGA (147).

En un estudio prospectivo, en Malawi, las principales causas de muerte intrahospitalarias asociadas al sida fueron la TB, el SK y la sepsis (148).

La identificación de los factores asociados a mortalidad en individuos infectados con el VIH permite el desarrollo de estrategias para la reducción de los mismos. Las enfermedades crónicas que no eran consideradas tradicionalmente relacionadas con el VIH, como la enfermedad hepática, cardiovascular, renal y el cáncer no asociado al sida, emergen también como factores asociados a la mortalidad (149).

II.9. Situación mundial del VIH

El VIH continúa siendo una amenaza para la salud pública mundial. Según cifras del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA), 37,9 millones de personas vivían con el VIH en 2018 en todo el mundo, y en ese año se produjeron 1 millones de nuevas infecciones. De igual modo, en 2018, 800 000 personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus (6,150).

La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH, y es la responsable de aproximadamente una de cada tres muertes relacionadas con el sida.

La región de África se mantiene igualmente como la más afectada, y en ella se registran casi dos tercios de las nuevas infecciones por el VIH en el mundo.

En Latinoamérica y el Caribe en el 2018 vivían alrededor de 3 800 000 con VIH, región que alcanzó en ese año, que el 72% de los pacientes que viven con el

VIH conozcan su estado, el 55% reciban terapia y el 41% tengan supresión viral (2, 6).

Cabe destacar que, desde el pico alcanzado en 2005, los casos de muertes relacionadas con el sida se redujeron en un 48%. Así mismo desde el 2010, las nuevas infecciones por el VIH en adultos descendieron alrededor de un 11%, desde 1,9 millones hasta 1,8 millones en 2017.

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), también conocidos como Objetivos Mundiales, son un llamado universal a la adopción de medidas para poner fin a la pobreza, proteger el planeta y garantizar que todas las personas gocen de paz y prosperidad. Una de las principales metas de salud de estos objetivos es la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH, 2016-2021 (150).

Este proyecto promueve un enfoque centrado en las personas, basado en los principios de los derechos humanos y la equidad sanitaria. Además, contribuye a reducir drásticamente el número de nuevas infecciones por VIH y el de muertes relacionadas con este virus, a la vez que permite mejorar la salud y el bienestar de las personas infectadas (150).

II.10. Epidemiología del VIH en Cuba

Cuba sobresale entre los países de la región de las Américas y el mundo que tienen una respuesta al VIH/sida intersectorial consolidada, que posibilita la atención y vigilancia de los pacientes en su comunidad, donde reciben tratamiento gratuito. En 2015, el país fue el primero a nivel mundial en recibir la validación de la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis congénita por parte de la OMS gracias a los esfuerzos del Estado cubano para asegurar el acceso temprano a la atención prenatal, a las pruebas para detectar el VIH y la sífilis tanto para las embarazadas como para sus parejas, para proveer el tratamiento para las mujeres con diagnóstico positivo y sus hijos, en la sustitución de la lactancia materna, así como la prevención del VIH y de la sífilis antes y durante el embarazo a través del uso de preservativos y otras medidas de prevención (151).

Dichos servicios se ofrecen como parte de un sistema de salud equitativo, accesible y universal, en el que los programas de salud materno-infantil se integran con los programas para el VIH y las infecciones de transmisión sexual (152).

En el año 1986 se diagnosticó en Cuba el primer individuo infectado con VIH-1. A partir de ese año, el país estableció y perfeccionó el Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS/VIH/sida. Este programa incluye el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad, la asistencia médica, el tratamiento y la atención social, entre otros (153,155-158).

Hasta diciembre de 2018 se reportaron 31 000 casos que viven con la enfermedad. El principal modo de transmisión es por relaciones sexuales desprotegidas. El mayor porcentaje de casos (81,5%) se reporta en el sexo masculino, con predominio de los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) (81%) (6,15). Cuba provee atención médica a todas a las personas que viven con VIH/sida y le garantiza los ARVs necesarios. En el año 2003, el país introdujo el empleo de la terapia antirretroviral con ARVs producidos en laboratorios cubanos, según criterios clínicos (15).

La prevalencia de VIH en población de 15 a 49 años al cierre de 2017 fue de 0,4%, en el período de 2011 al 2013 pasó de 0,1% a 0,2% y en 2015 fue de 0,27%. La incidencia continúa siendo un factor alimentador de la prevalencia dada la estrategia de búsqueda activa de casos que prioriza el país. La mortalidad en los últimos años tuvo una tendencia al alza: de 177 hombres y 26 mujeres en 2010 a 395 y 77 respectivamente, hasta diciembre del 2017, siendo en el año 2018, < 500 pacientes. (6, 15).

Cuba también está trabajando para conseguir cumplir con los objetivos de la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH y la meta 90-90-90. Los datos del 2019 describen que un 87% de los pacientes cubanos estaban diagnosticados, un 86,2% está bajo terapia antirretroviral y el 73,8% de los tratados tienen supresión de la carga viral (2, 6).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. Diseño Metodológico

III.1.1. Tipo de estudio, universo y muestra:

Se realizó un estudio de cohorte analítico y retrospectivo en pacientes infectados con el VIH-1, con fracaso terapéutico a la TARGA y que fueron atendidos en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) durante los años 2012 al 2016.

Universo:

El universo estuvo conformado por todos los pacientes con infección por el VIH-1 y tratamiento antirretroviral mantenido como mínimo por 6 meses, que fueron discutidos en la Comisión Nacional de tratamiento antirretroviral con sede en el IPK, entre los años 2012 y 2016.

Criterio de Inclusión: se incluyeron a los pacientes que se les realizó cambio de TARGA por encontrarse en fracaso terapéutico, definido por la aparición del siguiente criterio:

-CV >1 000 copias por mL en dos o más ocasiones consecutivas.

Criterios de Exclusión se consideraron los siguientes:

- Pacientes con abandono de la TARGA en las dos últimas semanas previas al cambio de tratamiento.
- Pacientes a los cuales se les realizó cambio de terapia mediante un estudio de resistencia a la TARGA en años previos al inicio del estudio.
- Pacientes que no acudieron a la consulta de seguimiento, o no se realizaron alguno de los exámenes de laboratorio programados.
- Pacientes no adherentes al tratamiento, según se recogió en las Historias Clínicas.

Cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, 212 pacientes que fueron divididos en dos grupos basados en la forma de selección del tratamiento de rescate:

Grupo A: constituido por 107 pacientes con tratamiento de rescate escogido en base al resultado de la prueba genotípica de resistencia.

Grupo B: constituido por 105 pacientes con tratamiento de rescate escogido en base al criterio de expertos.

Como criterio de expertos se consideró el criterio de La Comisión Nacional de tratamiento antirretroviral: todo tratamiento de rescate que se elige sin contar con una prueba genotípica de resistencia previa e incluye al menos dos fármacos nuevos, potencialmente activos.

III.1.2. Recogida de los datos y definiciones

Como parte del protocolo de manejo en el IPK de los pacientes infectados con el VIH-1, los mismos son evaluados en consulta de seguimiento clínico cada tres o cuatro meses y las determinaciones de LT CD4+ y carga viral se realizan con una periodicidad mínima de 6 meses.

Desde Septiembre de 2009, se dispone en el IPK de PGR las cuales pueden ser solicitadas por los médicos de asistencia cuando lo consideren pertinente para guiar la selección del nuevo tratamiento de los pacientes en fracaso terapéutico. En el momento de la solicitud del estudio se recoge información acerca de los datos generales de los pacientes: edad y sexo biológico, fecha de diagnóstico, fechas de inicio y cambios de las terapias anteriores, tratamientos antirretrovirales previos al fracaso y se valora la adherencia al tratamiento mediante entrevista clínica directa, posibles efectos adversos de la TARGA, comorbilidades y tratamiento concomitante. Estos datos se colectan en las Historia Clínicas de los pacientes y en las actas de La Comisión Nacional de Tratamiento Antirretroviral.

Las fuentes de información para la obtención de los datos necesarios para la realización del estudio fueron: las actas de la Comisión Nacional de TARV, la base de datos Sidatrat (base de datos del Hospital del IPK donde se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH) y los expedientes clínicos de los pacientes estudiados.

Para los propósitos de este estudio se incluyeron las siguientes variables:

1- De salida:

- Respuesta virológica a los 6, 12, 18 y 24 meses de iniciada la terapia de rescate:
 - Supresión virológica completa CV < 50 copias por mL
 - Fracaso virológico CV > 200 copias por mL
- Respuesta de células CD4+ a los 6, 12, 18 y 24 meses de iniciada la terapia de rescate:
 - Incremento promedio de los LT CD4+ cél/mm³.
 - Porcentaje de pacientes que alcanzaron LT CD4+>200 cél/mm³
- Incidencia de enfermedades oportunistas: aparición de enfermedades oportunistas durante el período de estudio.
- Supervivencia a los 48 meses:
 - Fallecimiento por el VIH
 - Tiempo desde el inicio del estudio hasta el fallecimiento

2- Independientes:

- Prueba genotípica de resistencia realizada
- Demográficas
 - Edad
 - Sexo
 - Color de la piel
- Clínicas y de laboratorio al momento de iniciar la terapia de rescate:
 - Tiempo de diagnóstico VIH
 - Tiempo de TARGA
 - Número de esquemas de tratamientos previos
 - Exposición previa a tres familias diferentes de ARVs
 - Conteo de LT CD4+ y CV basal

Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Operacionalización
Variables demográficas	Edad	Cuantitativa continua Edad cumplida en años
	Sexo	Cualitativa nominal Según sexo biológico (masculino o femenino)
	Color de la piel	Cualitativa nominal Según color de la piel (blanco, negro o mestizo)
Variables clínicas y de laboratorio.	Tiempo de diagnóstico VIH	Cuantitativa continua Años transcurridos desde que se le realizó el diagnóstico de la infección por el VIH
	Tiempo de TARGA	Cuantitativa continua Año transcurrido desde que comienza con tratamiento antirretroviral
	Número de esquemas de tratamiento previo	Cuantitativa discreto Número de esquemas de tratamiento previos al cambio de rescate
	Exposición previa a tres familias diferentes de ARV	Cualitativa nominal Exposición previa al cambio de rescate de tres familias diferentes de antirretrovirales
	Carga viral basal	Cuantitativa continua Carga viral en copias por mL al inicio del tratamiento de rescate
	Conteo de CD4+ basal	Cuantitativo continuo Conteo global de linfocitos T CD4+ en mm^3 al inicio del tratamiento de rescate
	Pacientes con valores de CD4+ ≥ 200 $\text{cél}/\text{mm}^3$ basal	Cualitativa nominal Porcentaje de pacientes que presentaban Conteo absoluto LT CD4+ ≥ 200 $\text{cél}/\text{mm}^3$
	Prueba Genotípica de Resistencia	Cualitativa Nominal dicotómica Si al paciente se le realiza o no la Prueba Genotípica de Resistencia para elegir tratamiento
Variables de Respuesta Viroológica.	Supresión virológica completa CV < 50 copias por mL	Cualitativa Nominal dicotómica Si el paciente presenta o no Supresión completa de CV < 50 copias por mL a los 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses de tratamiento de rescate
	Fracaso virológico CV > 200 copias por mL	Cualitativa Nominal dicotómica Si el paciente presenta o no Fracaso virológico CV > 200 copias por mL a los 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses de tratamiento de rescate
Variables de Respuesta Inmunológica	Incremento promedio de LT CD4+ $\text{cél}/\text{mm}^3$	Cuantitativo continuo Incremento promedio de Linfocitos T CD4+ en cel/mm^3 a los 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses de tratamiento de rescate
	Pacientes que alcanzaron LT CD4+ > 200 $\text{cél}/\text{mm}^3$	Cualitativa nominal dicotómico Pacientes que alcanzaron conteo de Linfocitos T CD4+ > 200 $\text{cél}/\text{mm}^3$
Otras Variables	Enfermedades oportunistas	Cualitativa nominal dicotómico Si los pacientes de ambos grupos durante el estudio presentaron o no Enfermedades oportunistas Según criterios de CDC de Atlanta (actualizados en 1997) entre 6 y 24 meses después de iniciado el tratamiento de rescate.
	Fallecimiento por el VIH	Cualitativa nominal Si el paciente falleció después de iniciado el tratamiento de rescate o no.
	Tiempo desde el inicio del estudio hasta el fallecimiento	Cuantitativa continua Meses de supervivencia desde iniciado el tratamiento de rescate o hasta que concluyó el período de observación del estudio.

III.2. Análisis estadístico

En el presente estudio se evaluó a los pacientes antes del cambio de la terapia de rescate, a los 6, 12, 18, y 24 meses del cambio de tratamiento de rescate. Los datos se introdujeron directamente en una base de datos Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) y para su análisis se exportaron al paquete estadístico SPSS 21 (IBM Corp., Chicago, Illinois, USA). Se utilizaron números absolutos y porcentajes para las variables cualitativas, y para las variables cuantitativas algunas medidas de tendencia central, como media y mediana, con sus respectivas desviaciones estándares (DE).

Se utilizó el estadígrafo χ^2 para determinar si existía asociación entre las variables independientes con la principal variable dependiente del estudio, definiendo que existía relación estadísticamente significativa si la $p < 0,05$ (159). Para medir el grado de relación entre las variables se aplicó el Riesgo Relativo (RR). Se aceptó diferencias significativas cuando $p < 0,05$ o el IC del 95% con un RR que excluye el valor 1 como asociación de riesgo.

Se utilizó para variables cuantitativas Prueba U de Mann-Whitney, también llamadas “Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon”, “Prueba W de Wilcoxon” ó “Wilcoxon rank sum test”.

La probabilidad de supervivencia se analizó con el método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia se compararon mediante la prueba de Mantel-Haenszel (log rank), prueba exacta de Wilcoxon (Gehan) y Tarone-Ware.

Los resultados se presentan en tablas y gráficos confeccionados al efecto.

III.3. Aspectos éticos de la investigación

Los procedimientos éticos se llevaron a cabo según las exigencias y normas del MINSAP y el Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), que contempla los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (160) para las investigaciones médicas en seres humanos y el Comité de Ética del IPK. En todo momento se mantuvo la confidencialidad con respecto a la identidad de los individuos y con el manejo de la información epidemiológica contenida las actas de la Comisión Nacional de tratamiento antirretroviral, la base de datos Sidatrat del IPK y las historias clínicas.

La investigación fue aprobada por la Comisión Científica del Hospital del IPK y el Comité de Ética del IPK.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Hasta la fecha, el tratamiento antirretroviral del VIH-1 constituye la herramienta que más repercute en la incidencia de la infección. No obstante, la emergencia de resistencia a los fármacos antirretrovirales representa una seria barrera para la eficacia a largo plazo de la TARGA (161). La generación de polimorfismos genéticos en el VIH, el consecuente desarrollo de resistencias, y la mala adherencia al tratamiento antirretroviral prescrito, se asocian al fallo de respuesta a la TARGA, el desarrollo de sida y la muerte (162,163).

Las pruebas genotípicas de resistencia (PGR) constituyen una parte importante del manejo de pacientes con infección por el VIH. Las guías nacionales e internacionales actuales recomiendan la realización de dichos estudios para optimizar el tratamiento de rescate en pacientes con fracaso a la terapia antirretroviral (100,164-166). Sin embargo, las evidencias que soportan dicha recomendación son escasas o contradictorias. La mayoría de los ensayos clínicos realizados estudiaron el efecto a corto plazo de las PGR sobre la respuesta virológica e inmunológica al tratamiento de rescate (166-168), y muy pocos estudios evaluaron la repercusión de las PGR en la supervivencia de pacientes VIH con exposición amplia a la TARGA (169).

En Cuba, los estudios de resistencia a la TARGA se introdujeron a la práctica clínica rutinaria en año 2009. La presente investigación se diseñó con el objetivo de determinar la influencia de la forma de selección de la terapia de rescate en la respuesta terapéutica y en la supervivencia a largo plazo de los pacientes infectados con el VIH-1 que presentaron fracaso a la terapia antirretroviral en el IPK entre los años 2012 y 2016.

Se estudiaron 212 pacientes infectados con el VIH y que presentaron fracaso terapéutico a la TARGA. Los dos grupos de estudio se definieron de acuerdo la forma de selección de la terapia de rescate utilizada. El grupo A (n=107) recibió tratamiento antirretroviral de rescate guiado por las pruebas genotípicas de resistencia (PGR) y el grupo B (n=105) por el criterio de expertos. Se compararon las variables de respuesta en pacientes de ambos grupos de estudio a los 6, 12, 18 y 24 meses del cambio de TARGA. En la tabla 3 se muestra la distribución de los pacientes estudiados según las características generales y la forma de selección de la terapia de rescate previo al inicio del

tratamiento de rescate. No existieron diferencias significativas entre las características generales de los dos grupos de pacientes estudiados al inicio del tratamiento de rescate, lo que demuestra la homogeneidad entre los grupos A y B al momento de decidir la forma de selección de la terapia de rescate. En la literatura se recogen otras investigaciones con diseño y resultados similares al del presente trabajo (17,170-172).

Tabla 3. Características generales de los pacientes de ambos grupos de estudio al inicio del tratamiento de rescate. IPK 2012-2016

Variables	Grupo A n=107	Grupo B n=105	Total n=212	Estadísticos	
Variables sociodemográfica					
Edad (Media y DE)	44,18 ± 12,22	46,06 ± 10,80	45,11 ± 11,55	p=0,237*	
Sexo (porcentaje)	Masculino	84 (78,50%)	91 (86,70%)	175 (82,50%)	p=0,117**
	Femenino	23 (21,50%)	14 (13,30%)	37 (17,50%)	
Color de la piel (porcentaje)	Blanco	94 (87,90%)	95 (90,50%)	189 (89,20%)	p=0,218**
	Negro	6 (5,60%)	8 (7,60%)	14 (6,60%)	
	Mestizo	7 (6,50%)	2 (1,90%)	9 (4,20%)	
Variables clínicas y de laboratorio					
Tiempo de diagnóstico VIH en años (Media y DE)	9,93 ± 0,91	7,63 ± 5,80	8,78 ± 5,95	p=0,051*	
Tiempo de TARGA en años (Media y DE)	5,04 ± 3,42	4,90 ± 4,00	4,97 ± 3,72	p=0,781*	
Número de esquemas de tratamiento previo (Media y DE)	2,17 ± 1,4	2,03 ± 1,5	2,10 ± 1,47	p=0,406*	
Exposición previa a tres familias diferentes de ARV (porcentaje)	40 (37,40%)	37 (35,20%)	77 (36,30%)	p=0,745**	
Carga viral basal (Mediana y DE)	10920 (2890-37356)	5173 (1889-74711)	9452 (2385-60446)	p=0,272*	
Conteo de CD4+ basal (Mediana y DE)	267 (146-340)	304 (189-463)	288 (159-395)	p=0,272*	
Pacientes con valores de CD4+ ≥200 células/mm³ basal (porcentaje)	71 (66,40%)	77 (73,30%)	148 (69,80%)	p=0,745**	

* U-Mann Whitney

** χ^2

DE: desviación estándar

Como se observa en la tabla no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad media entre los grupos de estudio que fue de: $44,18 \pm 12,22$ años en pacientes del Grupo A y $46,06 \pm 10,80$ años en pacientes del grupo B ($p=0,237$), lo que disminuye la probabilidad de constituir una variable confusora con influencia en los resultados.

La edad media de los pacientes fue de 45,11 años ($DE \pm 11,55$), y la mediana de edad fue de 46 años (RIC 37,5-53) lo que se corresponde con la edad promedio de la población adulta cubana infectada por el VIH, que se encuentra entre los 40 a 49 años (14).

El 38,70% de los pacientes tenían una edad superior a los 50 años. El comportamiento según edades al diagnóstico, también ha variado en Cuba, en relación con períodos previos en los que predominaban las edades más jóvenes. El incremento de la infección por VIH en adultos mayores obedece tanto al aumento de la supervivencia como a un incremento de nuevas infecciones en personas de mayor edad (2).

Reyes y cols., autores cubanos, reportaron una media de edad de los pacientes estudiados de 32 ± 6 años (173), con una diferencia de más de 10 años con respecto al presente estudio.

Algunos estudios realizados en países de los continentes americano y asiático describen medias de edades inferiores a las de la presente investigación. Soria y cols., en Perú, en el año 2012, encontraron medias de 36 años (174), Palella y cols en Estados Unidos, en el año 2013, de 40 años (170), y Socías y cols. en Argentina de 39 años (175). Coleho y cols., en Brasil en el año 2013, también reportan edades medias inferiores en pacientes con infección por el VIH con sida y con fracaso terapéutico (176). Liao y cols., con un estudio sobre el impacto de la PGR en fallo virológico e inmunológico en China, publicado en el año 2013, encuentran una media de edad de 39 años (177), y en la India Vallabhaneni S y cols de 39 años (178).

Las diferencias en cuanto a la media de las edades de estas investigaciones realizadas en América y Asia con respecto a la cubana puede deberse fundamentalmente a que todos los pacientes cubanos infectados con el VIH tienen acceso a los tratamientos antirretrovirales, lo que conlleva a una mejor supervivencia.

Contrariamente, en estudios realizados en países del continente europeo, los resultados respecto a la edad son similares a los de la presente investigación. Franzetti y cols., en el 2014 en un estudio en Italia describieron medias de edad de 42 años (179), mientras que Lambert-Niclot y cols., en Francia en el 2015 de 48 años (180), Knyphausen y cols., en el 2014, en una investigación en Alemania de 34 años(181) y Gamero y cols., en un estudio de cohorte español, en el año 2007, reportaron una media de edad de $45 \pm 8,1$ en el grupo de pacientes con cambio de la terapia antirretroviral basado en la PGR, y de $37,9 \pm 8,53$ en el grupo con tratamiento según opinión de expertos (20).

En la era pre-TARGA se reportó peor pronóstico evolutivo en pacientes de edad avanzada infectados por el VIH que en pacientes jóvenes (182,183). En la etapa post-TARGA varios estudios encontraron diferencias en la respuesta a la terapia antirretroviral entre pacientes con más de 60 años y personas de menor edad. Se reporta menor velocidad de recuperación y menor magnitud del incremento de Linfocitos T CD4+ en pacientes de la tercera edad (184,185). No obstante, Silverberg y cols., y Greenbaum y cols., observan una mejor respuesta virológica en pacientes de más de 50 años con buena adherencia al tratamiento (186,187).

Existió un predominio de los pacientes del sexo masculino 82,50%, sin diferencia significativa entre el grupo A (78,50%) y el grupo B (86,70%) respectivamente ($p=0,117$) (Tabla 3).

Este comportamiento demográfico ha caracterizado a la epidemia cubana desde sus inicios donde la principal vía de transmisión es la sexual 99,6% y los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) representan el 70% de los casos diagnosticados en el país. A finales de 2017 existían en Cuba un total de 23 500 personas viviendo con VIH, de las cuales solo el 19% eran mujeres (14,188).

En este sentido la epidemia cubana se asemeja a la de los países desarrollados de Europa y América, donde también se observa un franco predominio del sexo masculino (176, 179, 180). A diferencia de los datos de la epidemia cubana, en países del continente africano, Westera y cols., en el año 2010 obtuvieron predominio del sexo femenino (189) y de Asia, Liao y cols., en China, realizaron un estudio donde estudiaron el impacto del tratamiento antirretroviral guiado por la PGR sobre el respuesta virológica, inmunológica y

mortalidad en un grupo de pacientes, con un predominio del sexo femenino (59,70 %)(177) donde la principal vía de transmisión es la heterosexual y en los cuales se ha producido una "feminización" de sus epidemias por el VIH (2,190,191), dinámicas socio-culturales particulares de cada región y país.

Referirse al color de la piel sigue siendo un tema controversial en los estudios científicos porque no refleja la raza genotípica. No obstante, al clasificar a los pacientes estudiados según esta variable, predominó el color blanco de la piel (89,20%), 94 pacientes del grupo A (87,90%) y 95 del grupo B (90,50%), $p=0,218$ (Tabla 3), coincidiendo con autores norteamericanos (170) y europeos (20,181). Difiere en este sentido lo reportado en estudios realizados en el continente africano (189,190).

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección por el VIH de los pacientes, hasta el momento de comenzar el estudio, tuvo una media de 8,78 años ($DE\pm 5,95$). En el grupo A fue ligeramente superior (media 9,93 DE) que en el grupo B (media 7,63 DE) sin ser estadísticamente significativa ($p=0,051$).

Reyes y cols., en un estudio cubano, observaron un tiempo medio entre el diagnóstico serológico de la infección por el VIH y el inicio de la TARGA de $4,85 \pm 3,87$ años (173), inferior a los resultados del presente estudio.

En una investigación de cohorte prospectivo, realizada en Estados Unidos por Palella y cols., la media del tiempo desde el diagnóstico fue inferior a la obtenida en el presente estudio, 3,0 y 2,0 años respectivamente en cada grupo (170).

Socías y cols., en un trabajo realizado en Argentina, encontraron que el tiempo medio desde el diagnóstico de infección por el VIH hasta el fracaso de la terapia de los pacientes estudiados fue de 18 años (175), superior a los resultados de la presente investigación.

De manera global, el tiempo medio desde el inicio del tratamiento antirretroviral fue de 4,97 años para los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 3). En aquellos en los cuales el tratamiento de rescate se eligió en base a los resultados de una PGR tenían un mayor tiempo de exposición a la TARGA (5,04 años vs 4,09 años) y un número ligeramente superior de esquemas previos de tratamiento (2,17 vs 2,03) pero dichas diferencias son pequeñas ($p>0,05$) y no parecen ser relevantes en la clínica.

Resultados muy similares se reportaron en un estudio norteamericano, investigación realizada entre los años 1999 a 2005 en Estados Unidos, estudiaron la influencia de las PGR en la supervivencia de una cohorte de 2669 pacientes con fracaso a la TARGA. Las medias del tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH y el tiempo de exposición a la TARGA fueron ligeramente superiores en el grupo de pacientes a los que se les realizó PGR en comparación con el grupo control, 6,9 años vs 5,9 años respectivamente (170).

Matos y Juárez alcanzaron un tiempo promedio de tratamiento antirretroviral de 2,7 años, permaneciendo la mayoría de pacientes en tratamiento entre 1 a 5 años 43,3% (n=93), antes de ser detectada la falla virológica (193).

Otros estudios describen que el tiempo de tratamiento antirretroviral previo fue mayor (6, 175, 192), que lo observado de la presente investigación.

El 36,3% de todos los pacientes (Tabla 3) tuvieron exposición previa a tres familias diferentes o más de ARV, con porcentajes muy similares entre ambos grupos del estudio, 37,40% (Grupo A) y 35,20% (Grupo B), respectivamente, $p=0,745$. Demuestran estos resultados, que se estudió una población con alto grado de exposición previa a la TARV, y pueden haber influido en los bajos porcentajes de supresión de la carga viral observados tras el tratamiento de rescate en pacientes de ambos grupos de estudio.

Está bien demostrado que el uso extenso de la TARV aumenta la probabilidad de desarrollo de resistencia múltiple a la TARV y que la utilidad de las PGR es cuestionable en pacientes intensamente tratados porque sus opciones terapéuticas suelen ser limitadas (6).

En un estudio realizado por Richman y cols., en Estados Unidos, se observó que el 48% los pacientes presentaban resistencia genotípica del VIH a dos clases de antirretrovirales y el 13% de los pacientes a tres clases (193).

Estudios de grandes cohortes europeas pusieron de manifiesto la magnitud del fracaso terapéutico a las tres familias de ARVs. El Proyecto PLATO II del grupo de COHORTE (Collaboration HIV Epidemiological Research Europe), estudió 45 937 pacientes de 28 cohortes, que iniciaron el tratamiento de la infección por VIH con un régimen de terapia antirretroviral. La prevalencia de fracaso terapéutico después de una mediana de seguimiento de tres años, fue de 1,9%

y el riesgo estimado de fracaso a las tres familias, ITIAN, ITINAN e IP, tras 5 y 9 años de terapia antirretroviral ascendía a 3% y 7,8% respectivamente (194). En la presente investigación existió una gran similitud entre los grupos de estudio en cuanto al grado de exposición a TARV por lo que este aspecto parece no haber influido en las diferencias encontradas entre ellos en cuanto a la respuesta al tratamiento de rescate. Sin embargo una de las principales limitaciones del estudio, inherente a su propio diseño y fuente potencial de sesgos, es la imposibilidad para estratificar los resultados en base al tipo de tratamiento antirretroviral de rescate utilizado. Es ampliamente conocido el efecto que puede tener la potencia y la barrera de resistencia de los fármacos antirretrovirales utilizados para el rescate, en la respuesta al tratamiento de los pacientes en fracaso terapéutico. Algunos IP como el dolutegravir han mostrado mayor eficacia en este escenario (195,196).

También en la Tabla 3 puede observarse la mediana de la carga viral, en los pacientes al iniciodel estudio previo al cambio de la terapia antirretroviral. Esta fue de 9 452 copias por mL (RIC 2385-60446). Los pacientes a los cuales se les había realizado PGR para guiar la terapia de rescate presentaban una mayor carga viral basal (10929 copias por mL vs 5173 copias por mL), $p=0,272$ y un menor conteo absoluto de CD4+ (mediana 267 cel/mm³ vs 304 cel/mm³), en comparación con los pacientes a los que no se les realizó PGR. El porcentaje de pacientes con conteo absoluto de CD4+ mayor de 200 cel/mm³ también fue menor en los pacientes del grupo A (66,40%) con respecto a los del grupo B (73,30%), $p=0,745$.

Matos A y Juárez L reportan en un grupo de pacientes con fracaso virológico una mediana del conteo absoluto de CD4+ de 180 cel/mm³, y una mediana de la carga viral de 94 800 copias/ mL al momento de identificado el fracaso. Resultados que demuestran mayor supresión inmunológica y mayor replicación viral que los observados en el presente estudio (192).

Es conocido que la carga viral basal muy elevada puede repercutir de manera negativa en la rapidez con que se alcanza la supresión virológica tras el inicio de la TARV e incluso comprometer la eficacia de algunos regímenes terapéuticos (100, 197, 198, 199). Varios ensayos clínicos recientes han señalado una menor eficacia de esquemas actuales de biterapia a base de potentes fármacos como dolutegravir o darunavir en pacientes con cargas

virales basales superiores a 500000 copias por mL y conteos de CD4 inferiores a 200 cel/mm³ (200, 201, 202).

En la presente investigación los niveles de carga viral basal no fueron considerablemente altos en ninguno de los dos grupos de estudio, a pesar de que solo se incluyeron pacientes en fracaso terapéutico, esto pudiera interpretarse como un indicador indirecto de adherencia completa o al menos parcial a la TARV. No obstante la mediana de la carga viral se encuentra muy por encima de las 1000 copias por mL, valor utilizado como criterio de inclusión en el estudio, lo que denota que debe haber mediado un tiempo relativamente largo desde el fracaso hasta la realización de PGR o intervención terapéutica. Varios estudios han demostrado el efecto deletéreo de viremias persistentes y su papel en la emergencia y acumulación de resistencia a la TARV con repercusión negativa en la respuesta al tratamiento de rescate (203, 204).

El nadir de CD4 también puede repercutir en la magnitud de la reconstitución inmunológica tras la TARGA. Varios investigadores han observado una respuesta más vigorosa en pacientes que iniciaron el tratamiento con conteos absoluto de células CD4+ superiores a las 500 cel/mm³ y una respuesta pobre en pacientes que presentaban niveles extremadamente bajos al inicio de la TARGA (170, 205, 206, 207, 208). Aunque en el presente estudio se encontraron niveles de CD4+ ligeramente inferiores en los pacientes del grupo A, en ninguno de los dos grupos predominaron valores de CD4 extremadamente bajos, la mayoría de los pacientes estudiados tuvieron conteo absoluto de células CD4+ mayor de 200 cel/mm³, (69,80%).

La persistencia de carga viral detectable en pacientes bajo tratamiento ARV no solo repercute en el estado inmune, sino que conduce a la selección de mutantes resistentes y al fracaso terapéutico. El objetivo primordial de la TARGA es suprimir la replicación del VIH a un nivel por debajo del cual las mutaciones de resistencia a los medicamentos no aparecen. Aunque no es concluyente, la evidencia sugiere que la selección de mutaciones de resistencia a fármacos no se produce en pacientes con niveles de ARN del VIH suprimidos persistentemente por debajo 50 copias por mL (209).

La mayoría de los esquemas de tratamiento ARV disponibles en la actualidad permiten disminuir la carga viral hasta niveles no detectables en los primeros 6 meses consecutivos al inicio de la TARV. La identificación del fracaso virológico

y las acciones terapéuticas consecutivas deben realizarse de forma precoz para evitar la acumulación de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (210).

La respuesta virológica evolutiva obtenida tras la terapia de rescate para los dos grupos según la forma utilizado para elegir el tratamiento de rescate en pacientes VIH con fracaso terapéutico. IPK 2012-2016, se presenta en la tabla 4. Tabla 4. Respuesta virológica de ambos grupos de estudio desde el inicio del tratamiento de rescate.

Variables	Grupo A n=107 (porcentaje)	Grupo B n=105 (porcentaje)	Riesgo Relativo (IC 95%)	Estadígrafo (χ^2)
Supresión virológica completa CV < 50 copias por mL				
6 meses	43 (40,20%)	26 (24,80%)	1,466 (1,046-2,054)	p<0,017
12 meses	48 (44,90%)	30 (28,60%)	1,455 (1,058-2,001)	p<0,014
18 meses	59 (55,10%)	37 (35,20%)	1,521 (1,132-2,043)	p=0,004
24 meses	56 (52,30%)	39 (37,10%)	1,374 (1,029-1,834)	p=0,002
Fracaso virológico CV > 200 copias por mL				
6 meses	52 (36,40%)	91 (63,60%)	2,192 (1,712-2,807)	p<0,001
12 meses	44 (38,90%)	69 (61,10%)	1,634 (1,242-2,151)	p<0,001
18 meses	40 (41,70%)	56 (53,30%)	1,386 (1,044-1,840)	p=0,020
24 meses	40 (39,20%)	62 (60,80%)	1,553 (1,169-2,064)	p=0,002

Al analizar la respuesta virológica al tratamiento de rescate (Tabla 4), se observa que de manera general se logró un bajo porcentaje de supresión virológica a los 6 meses de iniciado el tratamiento en ambos grupos de estudio, lo cual puede estar en relación con el hecho de que en la presente investigación solo se estudiaron pacientes en fracaso terapéutico, muchos de ellos con una amplia exposición previa a la TARV. La disponibilidad limitada en el país, al momento del estudio, de fármacos más activos frente a virus multiresistentes como Darunavir o inhibidores de integrasa así como sesgos relacionados con la adherencia al tratamiento son otros aspectos que pueden haber influido en este resultado.

Sin embargo al comparar los grupos de estudio en este escenario la respuesta virológica fue claramente superior en los pacientes del grupo A. Se logró la supresión viral completa (carga viral menor de 50 copias por mL) en el 40,20%

de los pacientes del grupo A, mientras que en los pacientes del grupo B se alcanzó este objetivo solo en el 24,80% de los casos, resultados que pueden estar dados porque se estudió una población de pacientes con exposición extensa a la TARV lo que aumenta la probabilidad de resistencia y disminuye la posibilidad de suprimir completamente la carga viral. En estos pacientes muchas veces hay que plantearse metas menos ambiciosas. Esta diferencia muestra significación estadística ($p=0,017$). Los pacientes a los que se les instauró el tratamiento de rescate basado en PGR tuvieron 1,466 veces mayor posibilidad de alcanzar supresión completa de la carga viral a los 6 meses, que los pacientes a los que se les introdujo la terapia en base a criterios de expertos. (RR 1,46 (1,046-2,054)).

Contrariamente a lo descrito por otros autores, las diferencias entre grupos, en cuanto a porcentajes de supresión virológica se mantuvieron a lo largo de tiempo (211, 212), siendo incluso más evidentes al término del estudio de 24 meses.

Esto puede obedecer a que el estudio está diseñado para observar los efectos beneficios de la PGR a largo plazo y no para medir la eficacia de algún esquema de tratamiento en específico.

Es conocido que las mutaciones de resistencia archivadas no se borran y por tanto la información que ofrece una PGR es útil incluso en la selección de nuevos esquemas de rescate en pacientes que fracasan en más de una ocasión a la TARV.

Resultados similares reportan Clevenbergh y cols. (213); quienes en un estudio prospectivo en Francia en el 2000 que incluyó 108 pacientes, donde se comparó el uso de la prueba de resistencia genotípica frente al criterio de expertos, obtuvieron un porcentaje de pacientes con carga viral indetectable significativamente mayor (32%) en el grupo regido por las pruebas de resistencia frente al grupo tratado por criterio de expertos (14%).

Gamero y cols. (20), obtuvieron tasas de negativización de la carga viral plasmática más elevadas en el grupo de pacientes en el que se utilizaron los estudios de resistencia frente al grupo de pacientes en el que no se utilizaron dichas pruebas, para la selección del tratamiento de rescate, tanto al tercer mes (59,3 vs. 47,3%) como al sexto mes (57,6 vs. 44,0%) de seguimiento, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Varios estudios retrospectivos respaldan la suposición de que el rebote virológico es más probable que ocurra en pacientes con cargas virales > 200 copias / ml que en aquellos con viremia de bajo nivel entre 50 y 199 copias por mL (174, 202, 213).

En el presente trabajo el Fracaso Virológico se definió como la incapacidad de lograr o mantener la supresión de la replicación viral a un nivel de ARN del VIH <200 copias por mL. Los pacientes en los cuales la elección del tratamiento de rescate estuvo basado solamente en el criterio de experto (Grupo B) tuvieron 2,19 veces mayor probabilidad de presentar fracaso virológico al sexto mes que aquellos en los cuales dicho tratamiento se eligió en base a los resultados de la PGR (Grupo A), $p < 0,001$ (Tabla 4).

Como se ilustra claramente en la Figura 3, el porcentaje de pacientes en fracaso virológico a los 6, 12, 18 y 24 meses de iniciado el tratamiento también fue significativamente superior en pacientes del Grupo B (63,6%, 61,10%; 53,30%, y 60,80%) en comparación con los pacientes del grupo A (36,4%, 38,90%; 41,70% y 39,20%), respectivamente.

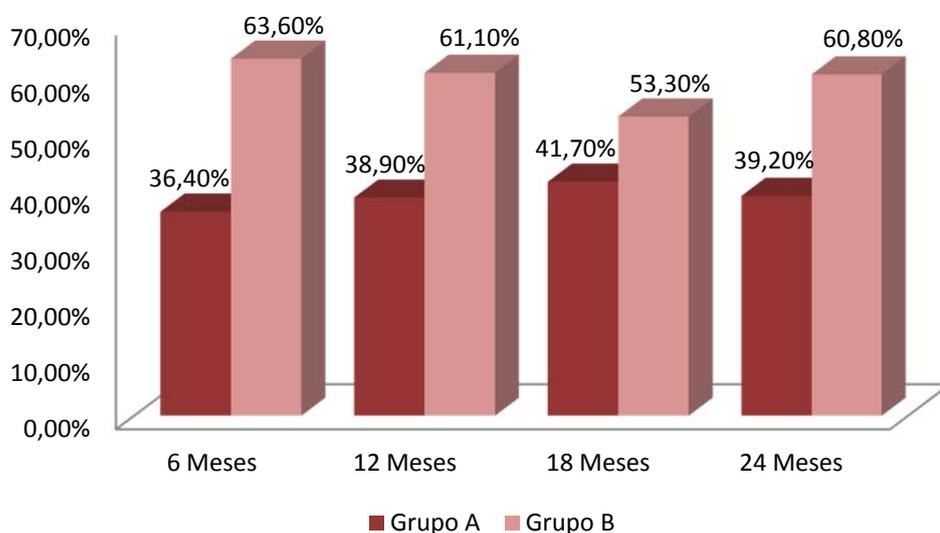


Figura 3. Porcentaje de pacientes con fracaso virológico según la forma utilizada para elegir el tratamiento y tiempo desde el inicio del rescate. IPK 2012-2016

Varios estudios prospectivos han evaluado la utilidad de las pruebas de resistencia para guiar la selección de medicamentos ARV en pacientes que experimentan insuficiencia virológica. De manera general, estos estudios encontraron que los cambios en la terapia basados en los resultados de las

pruebas de resistencia produjeron, una mejor respuesta virológica temprana a los regímenes de rescate que los cambios en el régimen guiados solo por el juicio clínico. Sin embargo numerosos factores influyen en la respuesta a un tratamiento de rescate lo que complica el diseño e interpretación de dichos estudios.

Tres ensayos clínicos prospectivos realizados en los primeros años de la introducción de las PGR en la práctica clínica (VIRADAPT, CPCRA 046 y Havana) demostraron que la información ofrecida por una PGR mejora la eficacia de los siguientes regímenes de tratamiento en pacientes con fracaso virológico (204, 211, 212).

Sin embargo no es sorprendente que en algunos de los ensayos clínicos iniciales no se lograra demostrar el efecto beneficioso de las pruebas de resistencia (214, 215). Al interpretar dichos resultados es importante tener en cuenta que el conocimiento de los genotipos predictores de respuesta al tratamiento ha mejorado de manera significativa con el tiempo y que la disponibilidad de fármacos con actividad contra virus resistentes era muy limitada en aquel entonces.

En el estudio Argenta, en Italia que incluyó a 174 pacientes con exposición extensa a la TARV los efectos beneficios del tratamiento guiado por PGR tuvieron corta duración. Mientras la reducción de la carga viral plasmática era significativamente mayor a los 3 meses en en el grupo de pacientes a los cuales se les realizó PGR este efecto beneficioso se perdía a los 6 y 12 meses (216).

En cambio en la presente investigación los mejores resultados virológicos alcanzados con la utilización de las PGR para elegir el tratamiento de rescate, se mantuvieron e incluso fueron más significativos a lo largo del tiempo. Como es conocido en los pacientes con cargas virales basales muy altas (> de 100000 copias por mL) el tiempo necesario para alcanzar la supresión virológica puede ser superior a los 6 meses (217). Por otro lado, las mutaciones de resistencia archivadas no se borran definitivamente al suspender temporalmente los FARV con actividad comprometida, sino que reaparecen rápidamente cuando el virus es sometido nuevamente a la presión selectiva de dichos fármacos (217, 218), por lo que la información ofrecida por una PGR

puede ser de utilidad en el diseño de nuevos de esquemas de tratamiento en caso de subsiguientes fracasos a la TARV.

Algunos autores han señalado la necesidad de identificar el subgrupo de pacientes que reciba mayor beneficio de las pruebas de resistencia (219). Varios estudios sugieren que los mejores resultados se obtienen cuando las PGR se realizan desde el primer fracaso, y que su utilidad disminuye en pacientes que han experimentado múltiples fracasos a la TARV, aunque este es un aspecto controversial en la actualidad (220, 221).

En la presente investigación al estratificar los resultados en base al número de esquemas previos de tratamiento recibido por los pacientes al momento del estudio (Figura 2), se observó que los porcentajes de supresión virológica completa a los 6 meses de iniciado el tratamiento disminuían en los pacientes de ambos grupos en la medida que tenían una mayor exposición previa a la TARV y que a su vez eran mejores en los pacientes a los cuales se les había realizado PGR con independencia del número de esquemas previos de tratamiento, pero la diferencia más significativa con respecto a los que recibieron tratamiento de rescate basado solo en el criterio de expertos se observó en los pacientes que habían recibido 2 esquemas previos de tratamiento (38% vs 18%.) $p < 0,005$. Aunque difiere de lo reportado por algunos estudios anteriores, esto parece lógico si tenemos en cuenta que tras un primer fracaso la mayoría de los pacientes conservan un gran número de opciones lo que facilita la elección de esquemas de rescate con 2 o más fármacos potencialmente activos, basándose solamente en el historial de tratamiento y el conocimiento la barrera de resistencia de los fármacos antirretrovirales utilizados. Esto es particularmente cierto cuando se utilizan esquemas de tratamiento de primera línea con fármacos antirretrovirales con alta barrera de resistencia como los IP o los INSTI, en los cuales el fracaso terapéutico suele estar en relación con mala adherencia al tratamiento y no con la emergencia temprana de resistencia o las posibles resistencias cruzadas (222, 223, 224, 225). Precisamente las Guías Nacionales Cubanas de Tratamiento de pacientes con VIH fueron actualizadas a inicios de de 2019, recomiendan la utilización preferencial de esquemas que incluyen al Dolutegravir para iniciar la TARV, de manera que este escenario será cada vez más frecuente en los próximos años (226).

No ocurre así en los pacientes que se han expuesto y fracasado a dos o más de las familias de ARV disponibles en el país donde las mutaciones de resistencia acumuladas varios fármacos antirretrovirales y posibles resistencias cruzadas entre grupos o familias de ARV complican la elección de un tratamiento de rescate efectivo. En este grupo de pacientes la realización de una PGR fue de gran ayuda.

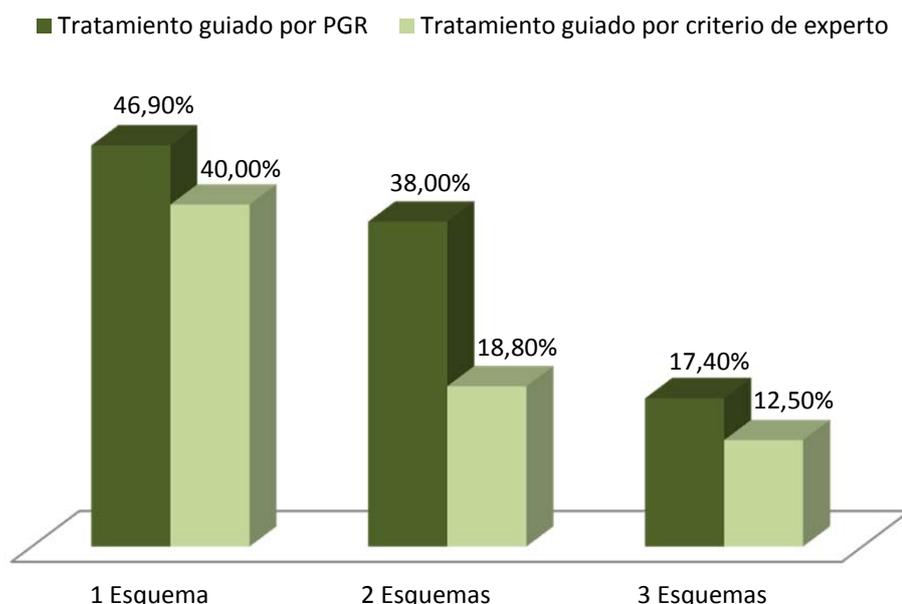


Figura 4. Porcentaje de pacientes con supresión virológica completa según método utilizado para elegir el tratamiento y número de esquemas previos de tratamiento. IPK 2012-2016

Como era de esperar un bajo porcentaje de pacientes de ambos grupos con 3 o más esquemas previos de tratamiento lograron suprimir completamente la carga viral 17,40% y 12,50% para los pacientes de los grupos A y B respectivamente. Aunque los resultados fueron ligeramente mejores en los pacientes a los que se les realizó PGR, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Muchos de los pacientes con fracaso previo a varios esquemas de tratamiento, presentan patrones complejos de resistencia a la TARV y tienen escasas o nulas opciones de tratamiento. En estos pacientes la utilidad de los estudios de resistencia parece más limitada (227, 228). Sin embargo, las evidencias más sólidas que respaldan el uso de las PGR han sido aportadas justamente por los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de nuevos agentes ARV en pacientes Multi-tratados. Por ejemplo, en el ensayo clínico del Enfurvitide,

donde se estudió una población de pacientes intensamente tratados, se demostró que el número de fármacos susceptibles, definido por PGR, era determinante para alcanzar una mejor supresión viral (227). Similares observaciones han hecho los ensayos clínicos de tipranavir, darunavir, etravirina, maraviroc y raltegravir.

En los pacientes en los que no se puede lograr la supresión virológica máxima, los objetivos de la terapia antirretroviral serán, preservar la función inmunológica, prevenir la progresión clínica y minimizar el aumento de la resistencia. Cabe señalar que incluso la supresión virológica parcial del ARN del VIH a $> 0,5 \log^{10}$ copias por mL se correlacionan con el beneficio clínico, por lo que la identificación de los escasos medicamentos que aún conservan cierta actividad puede ser crucial para estos pacientes (228,229).

Alcanzar la reconstitución inmune es un objetivo primordial de la TARV. La cifra de los linfocitos T CD4+ es el principal indicador del estado inmunológico de la persona viviendo con el VIH (230).

Su medición ha sido particularmente útil para el seguimiento de los pacientes vírgenes de tratamiento para definir el momento del inicio de la TARV y la necesidad de administrar profilaxis contra enfermedad oportunista (EO). Sin embargo el manejo de los pacientes con el VIH ha cambiado sustancialmente con el desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales, más potentes y menos tóxicos. En la actualidad la TARV se recomienda para todos los pacientes con independencia de la carga viral y del conteo de CD4+. (100, 226)

En los pacientes tratados el conteo de linfocitos T CD4+ se utiliza para medir la respuesta inmunológica a la TARV. Una respuesta adecuada se define como un incremento de 50 a 150 cel/mm³ durante el primer año de la TARV, con una fase de ascenso acelerada durante los primeros 3 meses. A partir de ese momento las cifras de los linfocitos T CD4+, debe aumentar a razón de 50-100 cél/mm³ por cada año de supresión completa de la carga viral hasta alcanzar un nivel estable (205, 206, 231).

En la Tabla 5 se muestra la respuesta de células CD4+ al tratamiento de rescate en los pacientes de ambos grupos de estudio.

Tabla 5. Respuesta de las células CD4+ según grupo de estudio y tiempo desde el inicio del tratamiento de rescate. Pacientes VIH en fracaso terapéutico. IPK 2012-2016

Variables	Grupo A n=107	Grupo B n=105	Estadísticos
Incremento promedio de los LT CD4+ (cél/mm³) (Media)			
6 meses	72,25± 111,722	38,18±68,210	p=0,003*
12 meses	117,40± 163,516	30,04± 76,299	p<0,001*
18 meses	126,99±163,586	51,09±108,078	p<0,001*
24 meses	125,72±168,163	43,76±96,321	p<0,001*
Porcentaje de pacientes que alcanzaron LT CD4+>200 células/mm³			
6 meses	72 (68,60%)	71 (66,40%)	p=0,731**
12 meses	81(75,70%)	63(60%)	p=0,014**
18 meses	79(73,80%)	75(71,40%)	p=0,695**
24 meses	75 (70,10%)	67 (63,80)	p= 0,331**

* U-Mann Whitney

** χ^2

Los pacientes en los cuales el tratamiento se escogió en base a PGR tuvieron una respuesta inmunológica más vigorosa que aquellos en los cuales se eligió basado solamente en el criterio de expertos.

El incremento promedio de los CD4+ fue significativamente superior en los pacientes del Grupo A a los 6 meses de iniciado el tratamiento de rescate (72,25 vs 38,18 células/mm³), p<0,005. Esta diferencia aumentó a partir del año; 12 meses (117,40± vs 30,04 células/mm³), p<0,001; 18 meses (126,99 vs 51,09 células/mm³), p<0,001 y a los 24 meses (125 vs 43,76 células/mm³), p<0,001.

A pesar de que los pacientes del Grupo B tenían cifras de CD4+ ligeramente superiores al inicio del estudio, se encontraron porcentajes más elevados de pacientes que alcanzaron conteos de CD4+ > 200 células/mm³ en el grupo A, durante el seguimiento de los casos (Figura 5). Aunque sólo resultaron estadísticamente significativas las diferencias encontradas a los 12 meses de seguimiento, 75,70 % de los pacientes del grupo A lograron alcanzar cifras de CD4+>200 células/mm³, en comparación con solo el 60% de los pacientes del Grupo B (p <0,05).

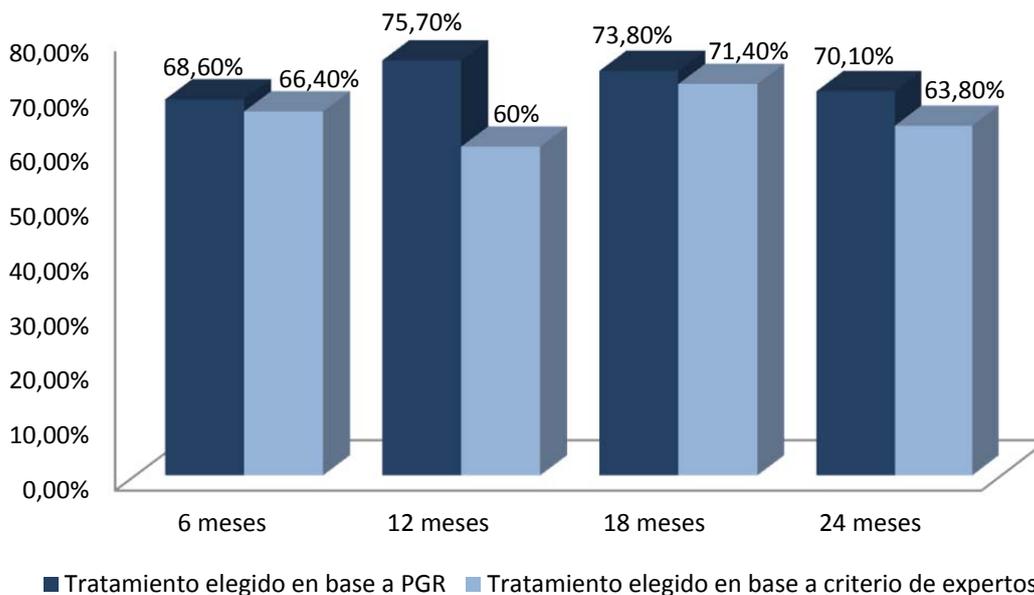


Figura 5. Porcentaje de pacientes con cifras de los linfocitos T CD4+ > 200 células/mm³ según método utilizado para elegir el tratamiento de rescate. IPK 2012-2016

Knyphausen y cols., reportan resultados similares en un estudio realizado en Alemania en el año 2014, donde señalaron un aumento significativo de las medias de los CD4+ luego del cambio de tratamiento en el grupo al que se le realizó estudio de resistencia, comparado con los pacientes que no se realizaron el estudio (181).

Sin embargo, la mayoría de los estudios previos que han evaluado la efectividad de las PGR en el manejo terapéutico de pacientes infectados con el VIH-1, no han logrado demostrar un efecto beneficioso de los estudios de resistencia sobre la respuesta de células CD4+ al tratamiento ARV.

En un estudio retrospectivo con diseño muy similar al de la presente investigación Gamero y cols., reportan que en los pacientes en los que se cambió el tratamiento ARV, guiado por PGR, se obtuvieron incrementos modestos del nivel de linfocitos T CD4+, con respecto a aquellos en los que el cambio de tratamiento no se guió por estudios de resistencia, tanto al tercer mes (27,2 vs 25,6 células/mm³) como al sexto mes (43,6 vs 32,9 células/mm³) de seguimiento (20). Las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística.

En los ensayos clínicos aleatorizados Havana y VIDARAPT, no se demostró efecto alguno de las PGR sobre la magnitud del incremento de las cifras de linfocitos T CD4+ tras el tratamiento de rescate en pacientes con fracaso virológico (211,212).

Panidou y sus colaboradores del Hospital de Massachusetts, en Estados Unidos, en un meta-análisis que incluyó a varios ensayos clínicos controlados, tampoco reportaron beneficios de la utilización de estas pruebas, sobre la respuesta inmunológica, en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento basado en criterio de expertos (214).

En otro estudio norteamericano de la Universidad de Stanford, donde se investigó el efecto del uso de la prueba genotípica de resistencia en el manejo de pacientes con fracaso terapéutico, no se reportaron beneficios en comparación con los pacientes que recibían el tratamiento, sin la realización de previa de dicho examen (232).

Un aspecto que pudo haber influido en la no coincidencia de estos resultados con los de la presente investigación es la diferencia en cuanto a los períodos de observación de los pacientes estudiados. En la mayoría de los estudios consultados, la re-evaluación de los conteos de CD4+ se realizó a los 3 meses del cambio de tratamiento antirretroviral y en algunas se extendió solo hasta los 6 meses. Teniendo en cuenta que la restauración inmunológica es un proceso lento que requiere de un tiempo relativamente largo en supresión virológica para establecerse, sobre todo si se parte de niveles de CD4+ muy bajos, se necesitan evoluciones más largas en el tiempo para poder visualizarla. En la actual investigación el tiempo de seguimiento se prolongó hasta 24 meses posteriores a la instauración del tratamiento de rescate, por lo que pudo evidenciarse mejor la restauración inmunológica.

Al interpretar estos resultados debemos tener en cuenta además la gran variabilidad del conteo absoluto de CD4+ que puede verse influenciado por factores que modifican el conteo global de leucocitos y el porcentaje de linfocitos como el uso de medicamentos mielosupresores y las infecciones o neoplasias concomitantes, por lo que algunos autores consideran que sólo se deben considerar como significativas las variaciones superiores al 30% de las cifras absolutas y del 3% en los valores porcentuales (230).

En la era pre-TARGA, las infecciones oportunistas marcaban el panorama clínico de los pacientes luego de 7-10 años de evolución de la infección por el VIH, y la aparición de ellas acompañaba una elevada letalidad y pobre supervivencia. La dramática disminución de la frecuencia de aparición de las enfermedades oportunistas, posterior a la introducción de la TARGA, ha constituido el mejor indicador de impacto de respuesta clínica a la terapia antiretroviral (233-237).

El objetivo final de la TARV en cualquier paciente es disminuir el riesgo de aparición de enfermedades oportunistas y evitar la muerte por sida. En la actualidad se considera como fracaso clínico al desarrollo de enfermedades oportunistas o muerte por sida después de 6 meses de iniciado un esquema de TARGA. Se excluyen de este concepto a los pacientes que presentan EO más temprano, casi siempre en los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento, como resultado del desarrollo de un "Síndrome de Reconstitución Inmune", siendo los pacientes con cifras de CD4 + muy bajas al inicio del tratamiento los de mayor riesgo de desarrollar esta temible complicación (238, 239).

La tabla 6 muestra la incidencia de enfermedades oportunistas durante el período de observación.

Tabla 6. Incidencia de enfermedades oportunistas para cada grupo de estudio desde el inicio del tratamiento de rescate. Pacientes con fracaso terapéutico. IPK 2012-2016

Variables	Con Enfermedad Oportunista	Sin Enfermedad Oportunista	Total	Estadígrafo (χ^2)
PRG no (Grupo B)	27	78	105	p<0,001
PGR si (Grupo A)	6	101	107	
Total	33	179	212	

RR 5,827(2,293-14,807)

De manera global las enfermedades oportunistas se presentaron en el 15,56% de los pacientes estudiados, una frecuencia relativamente baja si tenemos en cuenta que solo se estudiaron pacientes en fracaso terapéutico y que el período de observación clínica puede considerarse largo (48 meses). Se pudiera explicar ya que observamos que más del 50% de todos los pacientes

de ambos grupos, en los periodos del estudio, alcanzaron valores de CD4+ > 200 células/mm³ luego al tratamiento de rescate.

Se diagnosticaron enfermedades oportunistas en 6 (5,60%) de los pacientes del Grupo A y en 27 (25,20%) de los pacientes del grupo B (p<0,01). Los pacientes a los cuales no se les realizó PGR tuvieron 5 veces mayor probabilidad de desarrollar enfermedades oportunistas mayores durante el período de observación RR 5,827 (2,293-14,807).

Este resultado coincide con la mejor respuesta inmunológica y virológica que tuvieron los pacientes en los cuales el tratamiento se escogió en base a PGR en comparación a aquellos en los que para la elección del tratamiento no se contó con dicha información.

El mayor incremento de los linfocitos T CD4+ en los pacientes a los que se realizó PGR parece explicar al menos en parte, las diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a la incidencia de EO. Varios estudios prospectivos han demostrado que para los pacientes que viven con el virus, el conteo de los linfocitos T CD4+ < de 200 células/mm³ representan un nivel crítico por debajo del cual aumenta considerablemente el riesgo de sufrir enfermedades oportunistas mayores (240, 241).

Al inicio del estudio aproximadamente el 34% de los pacientes del grupo A y el 26% de los pacientes del grupo B tenían cifras de los linfocitos T CD4+ por debajo de este nivel. Sin embargo esta proporción se igualó a los 6 meses y se invirtió luego de un año de iniciado el tratamiento de rescate.

La mayor supresión virológica alcanzada por los pacientes del grupo A, también puede haber contribuido a la menor incidencia de EO en los pacientes este grupo durante el estudio. Es conocido que algunas EO como la PCP, se presentan con menor frecuencia en pacientes con supresión virológica completa gracias a la TARV, aun cuando estos no hayan alcanzado niveles de CD4 superiores a las 200 células/mm³ (242, 243, 244, 245).

Algunas EO como las neoplasias oportunistas (SK, LNH), las infecciones herpéticas y la tuberculosis pueden aparecer incluso con cifras de los linfocitos T CD4+ superiores a las 200 células/mm³, particularmente en pacientes sin tratamiento o con viremia persistente por fracaso a la TARV (246-247).

Las evidencias del extraordinario impacto que ha tenido la TARV en la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH son contundentes (244).

Sin embargo muy pocos investigadores han estudiado la influencia que puedan tener los estudios de resistencia en la disminución de las muertes por eventos relacionados con el sida o en la sobrevida de los pacientes que viven con el virus.

En un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó a 2699 pacientes de 10 clínicas de Estados Unidos, Pallela y cols, demostraron asociación independiente entre las PGR y una mayor sobrevida en pacientes VIH previamente tratados (170). Durante un periodo medio de seguimiento de 3 años, los pacientes a los cuales se les realizó un estudio de susceptibilidad del VIH a la TARV tuvieron un menor riesgo de morir en comparación con los pacientes a los que no se les había realizado dicho estudio. La tasa de mortalidad fue de 2.0 vs 2.7 por cada 100 personas al año respectivamente, RR 0,74 (p=0,055).

En otro estudio realizado en España en el año 2014, Pou y cols., demostraron que el pronóstico de sobrevida en un grupo de 240 pacientes en fracaso terapéutico, era significativamente superior en los que guiaron su tratamiento con pruebas genotípicas de resistencia en comparación al de los pacientes en los cuales no se realizaron dichos exámenes (247).

En la presente investigación se registraron 24 pacientes fallecidos durante el período de estudio, lo que representa un 11,3% del total de los casos, con mayor porcentaje en el grupo B, 22 pacientes fallecidos (21,0%), de 105 pacientes de este grupo; en comparación con el grupo A, 2 pacientes fallecidos (1,9%) de 107 pacientes de este grupo, diferencia que fue estadísticamente muy significativa.

En la figura 6 se muestran las curvas de Kaplan-Meier que describen las funciones de supervivencia de cada uno de los grupos. Las curvas demuestran el impacto de la introducción de la terapia antirretroviral de rescate, según la forma de elección, sobre la supervivencia de los pacientes infectados con el VIH-1 en fracaso terapéutico durante los 48 meses que duró la investigación.

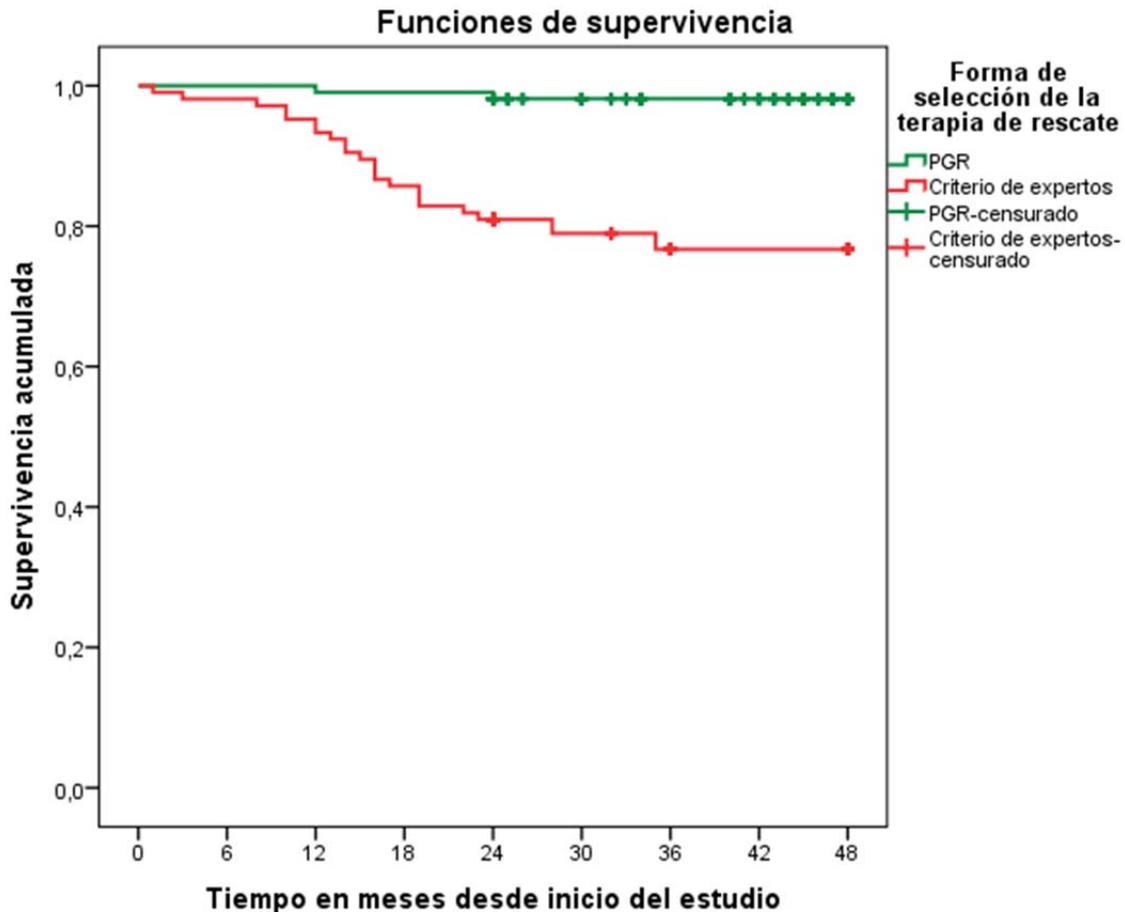


Figura 6. Kaplan-Meier. Curvas de Supervivencia para los pacientes de ambos grupos de estudio a los 48 meses. IPK 2012-2016.

El mayor porcentaje de supervivencia acumulada se observó en el grupo que recibió el cambio del tratamiento basado en la PGR con un 98,1% al finalizar el estudio, en comparación con el grupo tratado en base a criterio de expertos con un 79% en igual período de tiempo (Figura 6). Para explicarse de otra forma, vemos en la figura 4 como a medida que pasa el tiempo del estudio existe mayor probabilidad de supervivencia en los pacientes que se realizaron PGR que en los pacientes que no se la realizaron, para el cambio de terapia, este último grupo presenta una caída de la supervivencia. Al aplicar un Test de Log Rank para determinar la igualdad de distribución de la supervivencia, se demostró que existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: Log Rank = 20,26 ($p < 0,001$); Generalized Wilcoxon = 19,21 ($p < 0,001$) y Tarone-Ware = 19,73 ($p < 0,001$).

No obstante resulta difícil interpretar estos resultados teniendo en cuenta los múltiples factores que se saben afectan la supervivencia de los pacientes que

viven con el VIH. La relación entre el uso de las PGR y la mejoría en la supervivencia de los pacientes que viven con el VIH es compleja y probablemente se encuentra mediada por la interacción de factores conocidos y desconocidos entre los que se incluyen la pericia de los clínicos para interpretar los resultados de estos estudios, la elección de esquemas de tratamiento ARV más potentes y duraderos diseñados para vencer patrones específicos de resistencia viral, la adherencia de los pacientes al tratamiento, factores socio-demográficos y co-morbilidades, entre otros.

En resumen las PGR se asociaron a una mayor supresión virológica, mejor reconstitución inmune y mejor supervivencia en pacientes VIH con fracaso a la TARV, particularmente en pacientes con exposición a dos esquemas previos de TARV.

Idealmente, habríamos logrado demostrar que las decisiones clínicas basadas en el uso de PGR resultaron en la selección de mejores opciones de TARV para los pacientes y que esto conllevó a una mejoría en la respuesta terapéutica y en la supervivencia de los pacientes que recibieron dichos estudios. No obstante ningún estudio observacional es capaz de demostrar de manera definitiva la relación causal entre el uso de una prueba diagnóstica y los cambios en la respuesta al tratamiento o la supervivencia.

El método ideal para evaluar el efecto de las PGR sobre la respuesta al tratamiento y la supervivencia sería un ensayo clínico aleatorizado, pero este tipo de estudio sería éticamente cuestionable y poco práctico. En la era actual la mayoría de guías de tratamiento recomiendan la realización de las PGR de manera rutinaria para pacientes con fracaso a la TARV. Además se requerirían muchos pacientes y muchos años de seguimiento para observar el efecto deseado.

El estudio estuvo sujeto además a las limitaciones propias de un estudio de cohorte retrospectivo como los datos perdidos y posibles sesgos de selección que no fueron debidamente controlados. Al no tratarse de un estudio aleatorizado se desconocen con exactitud los factores que pueden haber influido en la decisión clínica de realizar o no las PGR.

Es razonable pensar que los clínicos ordenaron los estudios de resistencia para guiar la selección de ARV y maximizar la probabilidad de control virológico y reconstitución inmune en los pacientes más necesitados. Los pacientes a los

cuales se les había realizado una PGR tenían una carga viral media basal ligeramente superior y un nadir de CD4 menor que el de los pacientes a los que no se les realizó PGR, además de un tiempo ligeramente mayor de la evolución de la infección por VIH y de exposición a la TARV. Estas diferencias podían haber conducido a una menor respuesta al tratamiento y una peor supervivencia de los pacientes con PGR, sin embargo, a pesar de estos sesgos potenciales en contra de la hipótesis nula, encontramos que las PGR tuvieron un efecto beneficioso sobre la eficacia del tratamiento de rescate y la supervivencia de pacientes VIH con fracaso a la TARV.

Otro aspecto de gran peso que pudo haber influido en decisión de realizar o no una PGR es la adherencia de los pacientes a la TARV. Es conocido que las PGR son más útiles mientras los pacientes se encuentran tomando la TARV siendo por tanto la adherencia un pre-requisito habitual para la indicación de dichos estudios. Aunque uno de los criterios utilizados para la inclusión de los casos en el estudio fue una adherencia referida superior al 95%, esta es una manera poco objetiva de medir la adherencia, se corre el riesgo de haber incluido en el grupo B a un mayor número de pacientes no adherentes a la TARV, lo cual pudo haber influido en los resultados.

Otras limitaciones del estudio incluyen el no haber estratificado el análisis en base al grado de resistencia observado en la PGR y al tipo de tratamiento ARV utilizado para el rescate y la adherencia a la TARV. Aspectos de gran relevancia para la respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes.

A pesar de estas limitaciones, consideramos que la presente investigación a proporcionado evidencia inicial de la utilidad de las PGR para el manejo de los pacientes VIH con fracaso a la TARV y sienta las bases para futuras investigaciones dirigidas a identificar como usar mejor las PGR para mejorar la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes que viven con el VIH en nuestro medio.

V. CONCLUSIONES

- Los pacientes del estudio, presentaron características generales similares a las de población adulta infectada por el VIH en Cuba.
- El tratamiento de rescate antirretroviral basados en las pruebas genotípicas de resistencia favoreció una mejor respuesta terapéutica en los pacientes del estudio en comparación con el tratamiento basado en criterio de expertos.
- La mayor supervivencia de los pacientes infectados con el VIH se asocia con la utilización de las pruebas genotípicas de resistencia para guiar la forma de selección del tratamiento de rescate.

IV. RECOMENDACIONES

- Continuar la línea de investigación y ampliar el alcance del análisis a través de un estudio de cohorte prospectiva.
- Sugerir que se actualicen los criterios para la indicación de estudios de resistencia en pacientes VIH con fracaso terapéutico, estableciéndose como norma la realización de dichos estudios a todos los pacientes con dos o más esquemas previos de TARV.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piot P, Legido-Quigley H. Perspectivas globales sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Elsevier España 2016; 8:1536-50.
2. UNAIDS. Report on the Global AIDS epidemic, 2019. UNAIDS/JC2929E. Disponible en: http://www.unaids.org/globalreport/default_en.htm.
3. Lima V, Hogg R, Harrigan P, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2007; 21:685–92.
4. Vanegas D, Acevedo L, Díaz J, Castrillón F. Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. CES Med 2014; 28:1.
5. Wilson J. Update on antiretroviral drug resistance testing: combining laboratory technology with patient care. The AIDS reader 2003; 13:25-30.
6. World Health Organization, HIV drug resistance report 2019. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255896/1/9789241512831-eng.pdf>
7. Van der Kuyl A, Cornelissen M. Identifying HIV-1 dual infections. Retrovirology 2007; 4:67.
8. Tang M, Shafer R. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. Drugs 2012; 72:1-25.
9. Soriano V, Briones C, Gomez-Cano M, Perez-Olmeda M, de Mendoza C. Resistencia a los fármacos antirretroviricos. In: IDEPSA, editor. Manual del SIDA. Barcelona1999:739-52.
10. Von Wyl V, Klimkait T, Yerly S, Nicca D, Furrer H, Cavassini M, et al. Adherence as a predictor of the development of class-specific resistance mutations: the Swiss HIV Cohort Study. PLoS One. 2013; 8:e77691.
11. Johnson A, Brun-Vézinet F, Clotet B. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. International AIDS Society-USA 2010; 18:156-63.
12. Gaolathe T, Wirth K, Holme MP, et al. Botswana is close to meeting UNAIDS 2020 goals of 90-90-90 coverage. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. 2017:22-25.
13. ONUSIDA. Ginebra, Suiza: ONUSIDA; 2019. Disponible en:http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf

14. Ministerio de Salud Pública. Cuba. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 14 abril 2019]. Disponible en: [http://files.sld.cu/dne/files/2018/05/Anuario Estadístico de Salud e 2018 edición 2018.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2018/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2018_edici%C3%B3n_2018.pdf)
15. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. VIH/Sida. Estadísticas Mundiales. Fotográfico salud [Internet]. 2018 Feb [citado Día Mes Año]; 4(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/02/factografico-de-salud-febrero-2018.pdf>
16. Kourí V, Alemán Y, et al. High frequency of antiviral drug resistance and non-B subtypes in HIV-1 patients failing antiviral therapy in Cuba. *J. Clin. Virol* 2012; 55:348–55.
17. Perez L, Kouri V, Aleman Y, Abrahantes Y, Correa C, Aragones C, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1 therapy-naive patients in Cuba. Infection, genetics and evolution. *Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2013; 16:144-50.
18. Pérez J, Pérez D, Gonzalez I, Diaz Jidy M, Orta M, et al. Perspectives and practice in antiretroviral treatment. Approaches to the management of HIV-AIDS in Cuba: case study. Geneva: WHO. Available: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/cuba.pdf. Accessed 27 May 2014.
19. Yeni P, Hammer S, Hirsch M, Saag M, Schechter M, Carpenter C, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004; 292:251-65.
20. Gamero A, Martínez C, Margusino L, Martín I. Influencia de las pruebas de resistencias a antirretrovirales sobre la efectividad del tratamiento en pacientes con infección por VIH y fracaso virológico. *Farm Hosp* 2007; 31:23-29.
21. González I. Sexuality, reproduction, and HIV in women: the impact of antiretroviral therapy in elective pregnancies in Cuba. *AIDS* 2007; 2:49–54.
22. Perez L, Alvarez L, Carmona R, Aragones C, Delgado E, Thomson M, et al. Genotypic resistance to antiretroviral drugs in patients infected with several HIV type 1 genetic forms in Cuba. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 407–14.

23. Essex M, McLane M, Lee T. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. *Science* 1983; 220:859–62.
24. Gallo R, Sarin P, Gelmann E. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:865-7.
25. Quinnan GV Jr, Masur H, Rook A. Herpesvirus infections in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252:72–7.
26. Freed E, Martin M. HIVs and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editores. *Field's Virology*, 4ta. ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1971-2042.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30:250–2.
28. Joncas JH, Delage G, Chad I, Lapointe N. Acquired (or congenital) immunodeficiency syndrome in infants born of Haitian mothers. *N Engl J Med* 1983; 308:842.
29. Barr-Sinoussi F, Chermann J, Rey F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868–71.
30. Gallo R, Salahuddin S, Popovic M, Shearer G, Kaplan M, Haynes B, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 4:500-3.
31. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224:497–500.
32. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984; 224:506–8.
33. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267:483–9.
34. Clavel F, Gutard D, Brun-Vzinet F. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233:343–6.
35. Hahn BH, Shaw GM, de Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287:607–14.

36. Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when. *Phil Trans Roy Lond B* 2001; 356:867–76.
37. Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288:1789-98.
38. Hahn BH, Shaw GM, de Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287:607–14.
39. Hillis DM. AIDS. Origins of HIV. *Science*. 2000; 288:1757-9.
40. Hahn BH, Shaw GM, de Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287:607–14.
41. Peeters M, Courgnaud V, Abela B, Auzel P, Pourrut X, Bibollet-Ruche F, et al. Risk to human health from a plethora of Simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:451–7.
42. Hahn BH, Shaw GM, de Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287:607–14.
43. Lueders K, Kuff E. Sequences associated with intracisternal A particles are repeated in the mouse genome. *Cell* 1977; 12:963–72.
44. Harrison S, Skehel J, Wiley D. Virus Structure. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM editores. *Field's Virology*. 3ra ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers: 1996:93-5.
45. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The immune system in health & disease*. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.
46. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. *Retroviruses: plainview*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
47. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. *Retroviruses: plainview*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
48. Bieniasz PD, Grdina TA, Bogerd HP. Recruitment of a protein complex containing Tat and cyclin T1 to TAR governs the species specificity of HIV-1 Tat. *EMBO J* 1998; 17:705–65.
49. Liang C, Li X, Rong LI. The importances of the A-rich loop in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription and infectivity. *J Virol* 1997; 71:5750–7.

50. Kang S, Morrow C. Genetic analysis of a unique human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) with a primer binding site complementary to tRNA Met supports a role for-PBS stem-loop RNA structures in initiation of HIV-1 reverse transcription. *J Virol* 1999; 73:1818–27.
51. Lifson A, Hesson N, Rutherford G. Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992; 14:966-72.
52. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362:355-8.
53. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41:1–19.
54. Masur H, Ognibene F, Yarchoan R. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989; 111:223–31.
55. Mellors J, Rinaldo C, Gupta P. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-70.
56. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946–54.
57. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324:954-60.
58. Piatak M Jr, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259:1749-54.
59. Roos MT, Lange JM, de Goede RE, Coutinho RA, Schellekens PT, Miedema F, et al. Viral phenotype and immune response in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1992; 165:427-32.
60. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-9.

61. Zhang YJ, Moore JP. Will multiple coreceptors need to be targeted by inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 entry? *J Virol* 1999; 73:3443-8.
62. Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, Wietgreffe S, Staskus KA, Reimann KA, et al. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD41 T cells. *Science* 1999; 286:1353-7.
63. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1998; 128:613-20.
64. Lyles RH, Muñoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, Rinaldo CR. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000; 181:872-80.
65. García F, Soriano A, Miró JM. Marcadores serológicos e inmunológicos de la infección por VIH. En: Soriano V, González J. *Manual del SIDA*, 1ª Ed. España: IDEPSA; 1999:254-268.
66. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996; 271:324-8.
67. Wolinsky SM. Adaptive evolution of human immunodeficiency virus type 1 during the natural course of infection. *Science* 1996; 272:537-42.
68. de Wolf F, Spijkerman I, Schellenkens PT. AIDS prognosis based on HIV-1 RNA, CD4+T cell count and function: markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion. *AIDS* 1997; 11:799-806.
69. Wodarz D, Nowak MA. Evolutionary dynamics of HIV-induced subversion of the immune response. *Immunological Reviews* 1999; 168:75-89.
70. Carrington M, Nelson G, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ, et al. HLA and HIV-1: Heterozygote advantage and B*35-C*04 disadvantage. *Science* 1999; 283:1748-52.
71. Martin MP, Dean M, Smith MW, Gerrard B, Michael NL, Lee B, et al. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science* 1998; 281:1937-41.
72. Faure S, Meyer L, Costagliola D, Vaneensberghe C, Genin E, Autran B, et al. Rapid progression to AIDS in HIV1 individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX3CR1. *Science* 2000; 287:2274-7.

73. Munoz A, Kirby AJ, He YD, Margolick JB, Visscher BR, Rinaldo CR, et al. Long-term survivors with HIV-1 infection: incubation period and longitudinal patterns of CD41 lymphocytes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8:496-505.
74. Lifson AR, Buchbinder SP, Sheppard HW, Mawle AC, Wilber JC, Stanley M, et al. Long-term human immunodeficiency virus infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal CD41 lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics. *J Infect Dis.* 1991; 163:959-65.
75. Pfaff JM, Wilen CB, Harrison JE, Demarest JF, Lee B, Doms RW, et al. HIV-1 resistance to CCR5 antagonists associated with highly efficient use of CCR5 and altered tropism on primary CD4+ T cells. *J Virol* 2010; 84:6505-14.
76. Tatsuo S, Nakayama EE, Tanaka Y, Xin X, Liu H, Kawana-Tachikawa A, et al. Naturally Occurring Deletional Mutation in the C-Terminal Cytoplasmic Tail of CCR5 Affects Surface Trafficking of CCR5. *J Virol* 2001; 75:3462–8.
77. Samson M. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. *Eur J Immunol* 2000; 28:1689–1700.
78. Alves DN, Bresani-Salvi CC, Batista JDL, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Melo HRL, et al. Use of the coding causes of death in HIV in the classification of deaths in Northeastern Brazil. *Rev Saúde Pública* 2017; 51:e88.
79. Essomba N, Ngaba PG, Halle MP, Afane Y, Coppieters Y. Risk factors for mortality in patients with tuberculosis and HIV in Douala (Cameroon). *Med Sante Trop* 2017; 27:286-91.
80. Saavedra A, Campinha N, Hajjar M, Kenu E, Gillani FS, Obo A, et al. Causes of death and factors associated with early mortality of HIV-infected adults admitted to Korle-Bu Teaching Hospital. *Pan Afr Med J* 2017; 18:e48.
81. Coelho L, Veloso V, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: A systematic review. *Braz J Infect Dis* 2014; 18:196-210.

82. Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N, et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: Results from the Treat Asia HIV observational database. *J Int AIDS Soc* 2012; 15:e1.
83. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía para el manejo del VIH basada en la evidencia, Colombia. Modelo de gestión programática. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2012. pp:242.
84. Ndinda C, Chimbwete C, McGrath N, Pool R, MDP Group. Community attitudes towards individuals living with HIV in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *AIDS Care* 2007; 19:92-101.
85. Crowe S, Carlin J, Steward K, Ronald L, Hoy J. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:770-6.
86. UNAIDS. Seguimiento de la declaración de compromiso sobre el VIH/Sida. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2012. pp:1-15.
87. Arrivillaga M, Springer A, Lopera M, Correa D, Useche B, Ross M. HIV/AIDS treatment adherence in economically better off women in Colombia. *AIDS Care* 2012; 24:929-35.
88. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:334-43.
89. Bigliano P, Calcagno A, Lucchini A, Audagnotto S, Montrucchio C, Marinaro L, et al. The outcome of HIV-positive late presenters according to detectable CMV DNA and anti- CMV treatment. *Antivir Ther* 2018; 23:451-6.
90. Spudich S, Ances B. Neurologic complications of HIV infection: Highlights from the 2013 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *Top Antivir Med* 2013; 21:100-8.
91. Gangaputra S, Drye L, Vaidya V, Thorne JE, Jabs DA, Lyon AT. Non-cytomegalovirus ocular opportunistic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:206-12.
92. Abdollahi A, Mohraz M, Rasoulinejad M, Shariati M, Kheirandish P, Abdollahi M, et al. Retinitis due to opportunistic infections in Iranian HIV infected patients. *Acta Med Iran* 2013; 51:711-4.

93. Iroezindu MO. Disparities in the magnitude of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections between high and low/middle-income countries: Is highly active antiretroviral therapy changing the trend? *Ann Med Health Sci Res* 2016; 6:4-18.
94. Lopera MM, Lemos Y. Factores socioeconómicos y clínicos asociados con infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al sistema de salud. *Biomédica* 2019; 39:186-204.
95. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med* 2018; 378:1029-41.
96. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, Jing Y, Althoff KN, D'Souza G, et al. Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in North America: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 507-18.
97. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:503.
98. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS* 2015; 29:2173-81.
99. Shebl FM, Engels EA, Goedert JJ, Chaturvedi AK. Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:375-9.
100. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf
Downloaded from www.aidsinfo.nih.gov/guidelines on 4/29/2019.
101. Farenc C, Doroumian S, Cantalloube C, et al. Rifapentine Once-Weekly Dosing Effect on Efavirenz Emtricitabine and Tenofovir PKs. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2014; Boston, MA.
102. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807.

103. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015; 373:808-22.
104. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One*. 2014; 9:e97-482.
105. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: an update. *Antiviral Res* 2010; 85:176–89.
106. Ribera E, Tuset Mo, Martín M, Del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:362-91.
107. Peters S, Muñoz M, Yerly S, et al. Resistance to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors mediated by HIV-1 p6 protein. *J Virol* 2001; 75:9644-53.
108. Allavena C, Mounoury O, Rodallec A, et al. Efficacy and safety of an NRTI-sparing dual regimen of raltegravir and ritonavir-boosted protease inhibitor in a triple antiretroviral class-experienced population. *HIV ClinTrials* 2009; 10:337-40.
109. Miller CD, Crain J, Tran B, Patel N. Rilpivirine: a new addition to the anti-HIV-1 armamentarium. *Drugs of today* Barcelona, Spain: 1998. 2011; 47:5-15.
110. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014; 210:354-62.
111. Loveday C. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J AIDS* 2001; 26:10-24.
112. Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of Transmitted Drug Resistance and Impact of Transmitted Resistance on Treatment Success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PloS one* 2010; 5(10).
113. Eron J, Kumar P, Lazzarin A. DTG in subjects with HIV exhibiting RAL resistance: Functional monotherapy results of VIKING Study Cohort II. 18 the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2011). Boston. February 27-March 2, 2011. Abstract 151LB.

114. Sabin C, Reiss P, Ryom L, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? a cohort collaboration. *BMC Med* 2016; 14:61.
115. Goncalves L, Goncalves B, de Andrade M, Alves F, Junior A. Drug interactions during periodontal therapy in HIV-infected subjects. *Mini Rev Med Chem*. 2010; 10:766–72.
116. Hall M, Ahmad S. Interaction between sildenafil and HIV-1 combination therapy. *Lancet*. 1999; 353:2071–2.
117. Frankel J, Packer C. Cushing's syndrome due to antiretroviral-budesonide interaction. *Ann Pharmacother* 2011; 45:823–4.
118. Doyon L, Croteau G, Thibeault D, et al. Second locus involved in HIV-1 resistance to protease inhibitors. *J Virol* 1996; 70:3763-9.
119. Zhang Y, Imamichi H, Imamichi T, et al. Drug resistance during indinavir therapy is caused by mutations in the protease gene and its gag substrate cleavagesites. *J Virol* 1997; 71:6662-70.
120. Rimsky L, Shugars D, Matthews T. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. *Journal of virology* 2012; 72:986-93.
121. Cotte L, Durant K, Brochier C, et al. Safety and efficacy of maraviroc-raltegravir combination following 6 months induction with maraviroc-raltegravir-tenofovir-emtricitabine in naïve HIV-1-infected patients with CCR5 virus: interim analysis of the No Nuc No Boost study. Poster abstract WEPE511, IAS 2013, Kuala Lumpur.
122. Menendez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: overview and recent developments. *Antiviral research* 2013; 98:93-120.
123. Vella S. Clinical implications of resistance to antiretroviral drugs. *AIDS Clinical Care* 1997; 9:45-7.
124. Afani S, Gallardo O. [Antiretroviral resistance in human immunodeficiency virus infection]. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*. 2011; 28:461-9.
125. Hofstra L, Sauvageot N, Albert J, et al. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis*. 2016; 62:655-663.

126. Yeni P, Hammer S, Hirsch M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society–USA panel. *JAMA*. 2004; 292:251-265.
127. Soto L E. Resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a medicamentos antirretrovirales. *MICROBIOL* 1999;19: 64-71.
128. Sommadossi J. Comparison of metabolism and in vitro antiviral activity of stavudine versus other 2', 3'-dideoxynucleoside analogues. *J Infect Dis*1995; 171:88-92.
129. Paul S, Jordan V. HIV resistance testing. A clinical tool. *New Jersey medicine: the journal of the Medical Society of New Jersey*. 2003;100: 44-9.
130. Tang, M, Shafer, R. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs* 2012; 72: 1-25.
131. Hanna G, D'Aquila R. Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemo therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:774-82.
132. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. (2004). Citado el 19 octubre de 2018, <http://www.paho.org/Spanish/AD/PC/NC/nc-adherencia.htm>
133. Schneider J, Kaplan S, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004; 19:1096-103.
134. Halkitis P, Shrem M, Zade D, Wilton L. The physical, emotional and interpersonal impact of HAART: exploring the realities of HIV seropositive individuals on combination therapy. *J Health Psychol* 2005; 10:345-58.
135. Parienti J, Bangsberg D, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:484-8.
136. Raboud J, Li M, Walmsley S, et al. Once daily dosing improves adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Behav* 2011; 15:1397-409.
137. Nachega J, Parienti J, Uthman O, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1297-307.

138. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS Surveillance-General Epidemiology.2008.<http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/epidemiology/index.htm>
139. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M et al. Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1130-9.
140. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V et al. CoRIS. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27:181-9.
141. Friis-Moller N, Sabin C, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr W, Reiss P, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003.
142. Deeks S, Phillips A. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related mortality. *BMJ* 2009; 338:a3172.
143. Onen N, Overton E, Seyfried W, Stumm E, Snell M, Mondy K et al. Aging and HIV infection: a comparison between older HIV-infected persons and the general population. *HIV Clin Trials* 2010; 11:100-9.
144. Shiels M, Pfeiffer R, Engels E. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010; 153:452-60.
145. Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlink R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS* 2017; 28:636–50.
146. Chen L, Pan X, Ma Q, Yang J, Xu Y, Zheng J, et al. HIV cause-specific deaths, mortality, risk factors, and the combined influence of HAART and late diagnosis in Zhejiang, China, 2006–2013. *Sci. Rep* 2017; 7:e42366.
147. Fontes A, Aldama J, Lopez L, Flores-Treviño S, Almendarez-Sánchez C, Ortiz A. Preventable deaths among HIV-positive patients: A real-life perspective from a teaching hospital in Northern Mexico. *HIV/AIDS Res Treat Open J* 2018; 5:9-14.
148. Matoga M, Rosenberg N, Stanley C, La Course S, Munthali C, Nsona DP, et al. Inpatient mortality rates during an era of increased access to HIV

- testing and ART: A prospective observational study in Lilongwe, Malawi. PLoS ONE 2018; 13:e0191944.
149. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. Clin Infect Dis 2010; 50:1387-96.
 150. ONU. Resolución 70/11 de la Asamblea General de las Naciones Unidas, Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. <http://www.un.org/ga/search/viewdoc.asp?symbol=A/70/L.1&Lang=S>
 151. OMS. La OMS valida la eliminación de Cuba de la transmisión de madre a hijo del VIH y de la sífilis. Disponible en: <http://www.who.int/media/centre/news/releases/2015/mtct-hiv-cuba/es/> Ginebra, Suiza: OMS; c2018 [citado 17 Ene 2018].
 152. Morales R, Mas P, Castell-Florit P, Arocha C, Valdivia NC, Druyet D, et al. Transformaciones en el sistema de salud en Cuba y estrategias actuales para su consolidación y sostenibilidad. Rev Panam Salud Publica 2018; 42:e25.
 153. Pérez J, Torres R, Terry H. HIV infection in Cuba. AIDS and HIV Infect 1993; 8:1-9.
 154. Torres RL, Abreu M. Acerca del programa de prevención y control de la infección por el VIH/sida en Cuba. RESUMED 2000; 13:76-9.
 155. González I, Díaz-Jidy M, Pérez J. Cuban program for prevention of mother to child HIV/AIDS transmission. MEDICC Review 2001; 3:1-2.
 156. Pérez J, Pérez D, González I, Díaz-Jidy M, Orta M, Aragonés C, Joanes J, et al. Approaches to the Management of HIV in Cuba: Case Study. MEDICC Review 2005; 7:14-21.
 157. Díaz H, Pérez M, Lubián A, Nibot C, Cruz O, Silva E, et al. HIV Detection in Cuba: Role and Results of the National Laboratory Network. MEDICC Review 2011, 13:9-13.
 158. Pérez L, Correa C, Alemán J, González I, Pérez J, Martínez P. Drug-resistant HIV-1 in Cuban Children and their Seropositive Mothers. MEDICC Review 2011; 13:17-20.

159. Dunnett CW. A multiple comparison for comparing several treatments with a control. *Journal of the American Statistical Association* 1955; 50:1096–1121.
160. World Medical Association (AMM). Helsinki Declaration. Ethical principles for medical research involving human subjects. 64th General Assembly, Fortaleza, Brasil, October 2013.
161. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 579-88.
162. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Loveday C, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 113-28.
163. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: Results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 723-30.
164. Plan Estratégico Nacional para la Prevención y el Control de las ITS y el VIH/SIDA. MINSAP. Cuba 2014-2018 (PEN).
165. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with ART 2016. www.nice.org.uk/accreditation
166. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 2002; 16: 209-18.
167. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-9.
168. Grant P, Zolopa A. The use of resistance testing in the management of HIV-1-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4: 474-80.
169. Lohse N. The road to success. Long-term prognosis for persons living with HIV in Denmark - time trends and risk factors. *Dan Med J*. 2016; 63: B5210.
170. Palella F; Armon CI; Buchacz K, Cole S, Chmiel, J S, Novak R, et al. The Association of HIV Susceptibility Testing With Survival Among HIV-

- Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151:73-84.
171. Aragonés C, Sánchez L, Campos JR, Pérez J. Antiretroviral therapy adherence in persons with HIV/AIDS in Cuba. *MEDICC review*. 2011; 13(2):17-23.
 172. Roctus MA, et al. Características clínicas de los pacientes positivos para VIH que consultaron por primera vez al Hospital Central de Maputo (Mozambique), diferencias entre la situación de África y la de Colombia. *Infectio* 2007; 11(3): 104-110 54.
 173. Reyes A, Mosquera M A, Bouza Y, Pérez J, y cols. Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos SIDA. *REV CUBANA MED TROP* 2007; 59(2):139-48.
 174. Soria J, Bull M, Mitchell C, La Rosa A, Dross S, Kraft K, et al. Transmitted HIV Resistance to First-Line Antiretroviral Therapy in Lima, Peru. *AIDS Research and Human Retroviruses*. Abril de 2012; 28(4):333-8.
 175. Socías M A, Rotryng F, Lapadula P, Medrano M, Paz D, Stern L. Treatment as prevention in resource-limited settings: is it feasible to maintain HIV viral load suppression over time? *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(8):593-599.
 176. Coelho et al. ABCB/andABCC/Variants Associated With Virological Failure of First-Line Protease Inhibitors Antiretroviral Regimens in Northeast Brazil Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 53:1286–93.
 177. Liao L, Xing H, Su B, Wang Z, Ruan Y, Wang X, et al. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China. *AIDS* 2013; 27:11.
 178. Vallabhaneni S, Chandy S, Heylen E, Ekstrand M, et al. Evaluation of WHO immunologic criteria for treatment failure: implications for detection of virologic failure, evolution of drug resistance and choice of second-line therapy in India. *Journal of the International AIDS Society* 2013; 16:1844.
 179. Franzetti M, Violin M, Antinori A, De Luca A. Trends and correlates of HIV-1 resistance among subjects failing an antiretroviral treatment over the 2003–2012 decade in Italy. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:398. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/398>

180. Lambert-Niclot S, George E, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Advance Access published December 24.
181. Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C. First Line Treatment Response in Patients with Transmitted HIV Drug Resistance and Well Defined Time Point of HIV Infection: Updated Results from the German HIV-1 Seroconverter Study. *PLOS ONE*. 2014. 9. 5: e95956.
182. Belanger F, Meyer L, Carre N, Coutellier A, Deveau C. Influence of age at infection on human immunodeficiency virus disease progression to different clinical endpoints: the SEROCO cohort (1988-1994). The Seroco Study Group. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1340–45.
183. Rezza G. Determinants of progression to AIDS in HIV-infected individuals: an update from the Italian Seroconversion Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17: S13–6.
184. Viard J, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2001; 183:1290–94.
185. Knobel H, Guelar A, Valdecillo G, Carmona A, Gonzalez A, Lopez-Colomes JL, et al. Response to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients aged 60 years or older after 24 months follow-up. *AIDS*. 2001; 15:1591–93.
186. Silverberg J, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007; 167:684–91.
187. Greenbaum A, Wilson L, Moore R K. Effect of Age and HAART Regimen on Clinical Response in an Urban Cohort of HIV-Infected Individuals. *AIDS* 2008; 22: 2331–39.
188. Besse R, Puente, V, Martínez, L, Romero, LI, Minier L. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida de la provincia de Santiago de Cuba. *MEDISAN* 2018; 22:1029-3019.

189. Westera CW, Thomas A M, Bussmann H. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor outcomes among combination antiretroviral therapy-treated adults in Botswana. *AIDS* 2010, 24:S27–S36.
190. Meyers T, Sawry S, MPH, Jessica, Wong J. Virologic Failure Among Children Taking Lopinavir/Ritonavir-containing First-line Antiretroviral Therapy in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:175–79.
191. Roctus A, et al. Características clínicas de los pacientes positivos para VIH que consultaron por primera vez al Hospital Central de Maputo (Mozambique), diferencias entre la situación de África y la de Colombia. *Infectio* 2007; 1: 104-10.
192. Matos A y Juárez L. Caracterización epidemiológica, clínica y laboratorial de pacientes con infección por el VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral con falla virológica y exploración de factores asociados en un Hospital Nacional de III nivel -Lima, Perú 2010-2017
193. Richman D, Morton S, Wrin T, Hellmann N, Berry S, Shapiro M, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS* 2004; 18:1393-401.
194. Lodwick R, Costagliola D, Reiss P, et al. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational VIH Epidemiological Research Europe (COHERE) Triple-class virologic failure in VIH-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. *Arch Intern med* 2010; 170:410-19.
195. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study. 9th IAS Conference on HIV Science 2017; Paris, France.
196. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther* 2011;16(1):99-108.
197. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2016; 316(2):191-210.

198. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011; 204 (8):1191-1201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917892>
199. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014;28(7):989-997. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508782>
200. Figueroa MI, Rolón MJ, Patterson P, Gun A, Cahn P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV naive patients: 96 week results of the PADDLE trial. Presented at: IAS Conference on HIV Science. 2017. Paris, France. Available at: http://www.ias2017.org/Portals/1/Files/IAS2017_LO.compressed.pdf?ver=2017-07-27-211231-197.
201. Taiwo BO, Zheng L, Nyaku AN, et al. ACTG A5353: a pilot study of dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC) for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA < 500,000 copies/mL. Presented at: IAS Conference on HIV Science. 2017. Paris, France. Available at: http://www.ias2017.org/Portals/1/Files/IAS2017_LO.compressed.pdf?ver=2017-07-27-211231-197
202. Sued O, Figueroa MI, Gun A, et al. Dual therapy with darunavir/ritonavir plus lamivudine for HIV-1 treatment initiation: week 24 results of the randomized ANDES study. Presented at: IAS Conference on HIV Science 2017. Paris, France. Available at: http://www.ias2017.org/Portals/1/Files/IAS2017_LO.compressed.pdf?ver=2017-07-27-211231-197.
203. Cohorte de terapia antirretroviral C. Impacto de la viremia de bajo nivel en los resultados clínicos y virológicos en pacientes infectados con VIH-1 tratados. *SIDA*. 28 de enero de 2015; 29 (3): 373-383. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686685>
204. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, y col. Resultado virológico y tratamiento de la viremia de bajo nivel persistente en pacientes infectados por VIH-1: 11 años del Estudio suizo de cohorte VIH. *Antivir*

Ther. 25 de junio de 2014. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964403>

205. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370:407-13.
206. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Jun 1 2004;36(2):702-713. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15167289.
207. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Labriola AM, et al. Is frequent CD4+ Tlymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis* 2013; 56:1340-3.
208. Gonzalo W, Marcelo W. Una década de terapia anti-retroviral: Perfil de pacientes con 10 años de triterapia de alta efectividad. *Rev chilena Infectol* 2012; 29 (3): 337-343.
209. Paquet AC, Solberg OD, Napolitano LA, y col. Una década de resistencia a los medicamentos contra el VIH-1 en los Estados Unidos: tendencias y características en una gran base de datos de tropismo de proteasa / transcriptasa inversa y tropismo de correceptoras de 2003 a 2012. *Antivir Ther.* 2014; 19 (4): 435-441.
210. Tang MW and Shafer RW. HIV-1 Antiretroviral Resistance. *Scientific Principles and Clinical Applications. Drugs* 2012; 72(9): e1–e25.
211. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, Domingo P, Boucher C, Rey-Joly C, Clotet B; Havana Study Group. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002 Jan 25; 16(2):209-18.
212. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, Dellamonica P. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9171):2195-9.

213. Clevenbergh, P, Durant, J, Halfon, P, et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: Week 48 follow-up. *Antivir Ther* 2000; 5: 65-70.
214. Panidou ET, Trikalinos TA, Ioannidis JP. Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: a meta-analysis. *AIDS* 2004; 18:2153.
215. Harrigan PR, Wynhoven B, Brumme ZL, et al. HIV-1 drug resistance: degree of underestimation by a cross-sectional versus a longitudinal testing approach. *J InfectDis* 2005; 191:1325.
216. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16:369.
217. Siliciano JD, Siliciano RF. Recent trends in HIV-1 drug resistance. *Curr Opin Virol.* 2013;3(5):487-94.
218. Paredes R, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis.* Mar 2010; 201(5):662-671.
219. J. Ena, F. Ruiz de Apodaca, C. Amador, C. Benito y F. Pasquau. Beneficio neto de las pruebas de Resistencia genotípicas o fenotípicas en pacientes con infección por el VIH que fracasan al tratamiento antirretroviral. *Enferm infecc microbiol clin* 2004; 22(supl 1):1-230 .XI congreso de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (seimc).
220. Saracino A, Monno L, Locaputo S, et al. Selection of antiretroviral therapy guided by genotypic or phenotypic resistance testing: an open-label, randomized, multicenter study (PhenGen). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1587.
221. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *ClinInfectDis* 2008; 47:266.
222. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6):888-96.

223. White KL, Raffi F, Miller MD. Análisis de resistencia de inhibidores de transferencia de cadena de integrasa en ensayos clínicos de fase 3 de pacientes sin tratamiento previo. *Viruses Virus*. Jul 2014; 6 (7): 2858-2879. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054884> .
224. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383(9936):2222-31.
225. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis*. 2014; 210(3):354-62.
226. Plan Estratégico Nacional para la Prevención y el Control de las ITS y el VIH/SIDA. MINSAP. Cuba 2019-2023 (PEN).
227. De Luca A, Dunn D, Zazzi M, y col. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. Disminución de la prevalencia de resistencia al fármaco VIH-1 en individuos expuestos al tratamiento antirretroviral en Europa occidental. *J Infect Dis*. *J Infect Dis*. Apr 15 2013; 207(8):1216-1220. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315324>.
228. Paquet AC, Solberg OD, Napolitano LA, y col. Una década de resistencia a los medicamentos contra el VIH-1 en los Estados Unidos: tendencias y características en una gran base de datos de tropismo de proteasa / transcriptasa inversa y tropismo de correceptoras de 2003 a 2012. *Antivir Ther*. 2014; 19: 435-441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518099>
229. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175.
230. Grupo de estudio del SIDA-SIMC (GeSIDA). Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. (Actualización enero de 2019)

231. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(18):2187-2195.
232. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton J, Hoover M, Winters M, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS.* 2000; 14: 83-93.
233. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis.* Jul 2006; 194(1):11-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741877>.
234. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM, National HIVSC. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29(4):388-395. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917244>.
235. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066). *Infection.* 2013 Sep; 41 Suppl 2:91-115.
236. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Medicine.* 2011, 12 (Suppl. 2), 1-140. <http://www.bhiva.org/OI-guidelines.aspx>
237. Perbost I, Malafrente B, Pradier C, et al. In the era of highly active antiretroviral therapy, why are HIV-infected patients still admitted to hospital for an inaugural opportunistic infection? *HIV Med.* Jul 2005; 6(4): 232-239. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16011527>
238. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:167-70
239. French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 101-7.

240. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ et al. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV. Infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20; 377(3):233-245.
241. Miller V, Mocroft A, Reiss P, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1. disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med* 1999; 130(7):570-577.
242. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/ μ L and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One* 2011; 6:e28570.
243. Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with HIV-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 510-5.
244. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed January 6, 2014.
245. Kowalkowski MA, Kramer JR, Richardson PR, Suteria I, Chiao EY. Use of Boosted Protease Inhibitors Reduces Kaposi Sarcoma Incidence Among Male Veterans With HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1405-14.
246. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 409-14.
247. Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, et al. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med*. 2015; 16: 261-4.

248. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas:a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 2013; 122:3251-62.
249. Pou C, Noguera M J, Pérez S, García F, Delgado R, Dalmau D, y cols. Improved Prediction of Salvage Antiretroviral Therapy Outcomes Using Ultrasensitive HIV-1 Drug Resistance Testing. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59: 578–88.