



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PATRONES DE MUTACIÓN Y FACTORES ASOCIADOS A  
RESISTENCIA GENOTÍPICA DEL VIH EN PACIENTES CON  
TRATAMIENTO TARGA EN EL HOSPITAL MANUEL NUÑEZ  
BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2022**

**PRESENTADO POR:**

**MILAGROS ELIZABETH RUIZ AGUILAR**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**PUNO – PERÚ**

**2023**



Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

**PATRONES DE MUTACION Y FACTORES  
ASOCIADOS A RESISTENCIA GENOTIPIC  
A DEL VIH EN PACIENTES CON TRATAM  
IE**

AUTOR

**MILAGROS ELIZABETH RUIZ AGUILAR**

RECUESTO DE PALABRAS

**15881 Words**

RECUESTO DE CARACTERES

**89571 Characters**

RECUESTO DE PÁGINAS

**59 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**933.8KB**

FECHA DE ENTREGA

**Mar 21, 2023 12:53 PM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Mar 21, 2023 12:54 PM GMT-5**

● **13% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base c

- 13% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 7% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



Dr. Freddy Passara Zeballos  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

Resumen



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

.....  
**ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION**  
.....

**TITULO DEL PROYECTO:**

PATRONES DE MUTACION Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA  
GENOTIPICA DEL VIH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO TARGA EN EL  
HOSPITAL MANUEL NUÑEZ BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2022

**RESIDENTE:**

MILAGROS ELIZABETH RUIZ AGUILAR

**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

MEDICINA INTERNA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Índice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contraste de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio)	✓	



Observaciones:

NINGUNA

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) **APROBADO** (✓)


Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación

b) **DESAPROBADO** ( )

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 21 días del mes de marzo del 2023.



  
Dr. Natali Abad Illescas Mamani  
DIRECTOR  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

  
Dr. Freddy Passara Zeballos  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO



c.c. Archivo



## INDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>

### CAPÍTULO I

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción. ....	9
B. Enunciado del problema. ....	12
C. Delimitación de la Investigación. ....	12
D. Justificación de la investigación. ....	13

### CAPÍTULO II

#### REVISIÓN DE LITERATURA

A. Antecedentes .....	14
B. Marco teórico.....	17

### CAPÍTULO III

#### HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

A. Hipótesis .....	38
1. General .....	38
2. Específicas.....	38
3. Estadísticas o de trabajo .....	39
B. Objetivos.....	40
1. General .....	40
2. Específicos .....	40
C. Variables y Operacionalización de variables:.....	40

### CAPÍTULO IV

#### MARCO METODOLÓGICO

A. Tipo de investigación:.....	44
B. Diseño de investigación: .....	44
C. Población y Muestra. ....	44
1. Población:.....	44
2. Tamaño de muestra: .....	44
3. Selección de la muestra: .....	44
D. Criterios de selección.....	44
1. Criterios de inclusión .....	44
2. Criterios de exclusión.....	45



E. Material y Métodos:.....	45
F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos. ....	45
1. Instrumentos:.....	45
2. Procedimiento de recolección de datos:.....	45
G. Análisis estadístico de datos. ....	45
H. Aspectos éticos: .....	48
<b>CAPÍTULO V</b>	
<b>CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO</b>	
A. Cronograma: .....	49
Presupuesto: .....	49
<b>CAPÍTULO VI</b>	
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>50</b>
<b>CAPÍTULO VII</b>	
<b>ANEXOS.....</b>	<b>59</b>
Ficha de recolección de datos: .....	59



## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los patrones de mutación y los factores asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022. **Metodología:** La investigación será de tipo retrospectivo, analítico, de asociación y diseño no experimental. La población estará conformada por 105 pacientes con VIH/SIDA atendidos en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 al 2022. No se calculará tamaño de muestra, ingresarán al estudio los 105 pacientes con VIH/SIDA. La selección de los participantes será no probabilística, por conveniencia. El método que se utilizará será el de revisión de historias clínicas. Se utilizará una ficha de recolección de datos, elaborada en base a los estudios de Dedios M (25) y Agramonte J (26), la cual ya fue validada en dichos estudios. Para el análisis estadístico se formarán dos grupos para el análisis. Un grupo de pacientes que presentaron falla virológica, teniendo en consideración lo siguiente, paciente con diagnóstico de VIH con carga viral en plasma superior a 1000 copias/ml después de 06 meses del inicio con tratamiento TARGA, o previamente indetectable y luego es mayor a 1000 copias/ml en dos pruebas consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento. Otro grupo de pacientes que no presentaron falla virológica, teniendo en consideración lo siguiente, paciente con diagnóstico de VIH con cargas virales menores o iguales a 1000 copias/ml a los 06 meses del inicio del tratamiento y durante controles sucesivos. Se ingresarán los datos de la ficha en una base de datos en el programa Excel para Windows, los datos serán analizados con un nivel de confianza de 95% en el paquete estadístico SPSS versión 25. Para las variables cuantitativas se calculará la t de Student para determinar la diferencia de promedios entre los grupos de estudio. Para las variables cualitativas se calculará el Odds Ratio, el intervalo de confianza y el valor de p de Fisher. Por ser un estudio observacional, retrospectivo y no se realizará ninguna intervención en el paciente no se aplicará el consentimiento informado.

**Palabras clave:** Resistencia, genotípica, TARGA, VIH.



## ABSTRACT

**Objective:** To determine the mutation patterns and the factors associated with HIV genotypic resistance in patients with TARGA treatment at the Manuel Núñez Butrón Hospital in Puno in the period 2015 to 2022. **Methodology:** The research will be retrospective, analytical, association and non-experimental design. The population will be made up of 105 patients with HIV/AIDS treated at the Manuel Núñez Butrón hospital in Puno in the period 2015 to 2022. The sample size will not be calculated, the 105 patients with HIV/AIDS will enter the study. The selection of the participants will be non-probabilistic, for convenience. The method that will be used will be the review of medical records. A data collection form will be used, prepared based on the studies by Dedios M (25) and Agramonte J (26), which has already been validated in said studies. For the statistical analysis Two groups will be formed for the analysis. A group of patients who presented virological failure, taking into consideration the following: a patient diagnosed with HIV with a plasma viral load greater than 1,000 copies/ml after 06 months from the start of TARGA treatment, or previously undetectable and then greater than 1,000. copies/ml in two consecutive tests with an interval of 04 weeks, with a minimum of 06 months of treatment. Another group of patients who did not present virological failure, taking into account the following, a patient diagnosed with HIV with viral loads less than or equal to 1000 copies/ml 6 months after the start of treatment and during successive controls. The data from the file will be entered into a database in the Excel program for Windows, the data will be analyzed with a confidence level of 95% in the statistical package SPSS version 25. For the quantitative variables, Student's t will be calculated to determine the difference in means between the study groups. For the qualitative variables, the Odds Ratio, the confidence interval and the Fisher p value will be calculated. Because it is an observational, retrospective study and no intervention will be performed on the patient, informed consent will not be applied.

**Keywords:** Resistance, genotypic, TARGA, HIV/AIDS.





# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### A. Introducción.

La pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es producida por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y se considera como un problema de salud pública, por el aumento progresivo de infectados y fallecidos (1).

Se considera que en todo el mundo hay 78 millones de infectados y 39 millones de fallecidos por SIDA o enfermedades relacionadas. Ante esta situación la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el tratamiento de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a las personas infectadas. Al 2021 187 países (99%) cumplían esta recomendación el mundo, actualmente 27.5 millones de infectados reciben tratamiento con antirretrovirales, siendo la cobertura de tratamiento de 73% (2).

En América Latina existen 2 millones 100 mil personas infectadas con VIH de las cuales 1 millón 200 mil están recibiendo tratamiento TARGA y 1 millón ha logrado controlar su carga viral. Los Países que reportan mayor cantidad de infectados por VIH son Chile, Bolivia, Brasil, Costa Rica y Uruguay (3).

En el Perú, desde el año 1983 en que se encontró el primer caso hasta el 2021 se tiene 137,839 casos de infectados, de los cuales reciben tratamiento TARGA 74,871 personas, las regiones que reportan la mayor cantidad de infectados son Lima, Callao, Loreto, La Libertad y Arequipa (4).

En Puno, desde el año 2000 que se reportó el primer caso hasta el 2021 se tiene 311 casos infectados, de los cuales 186 reciben tratamiento TARGA, las provincias que reportan mayor cantidad de casos son San Román y Puno (5).

En el Hospital Manuel Núñez Butrón hasta el año 2022 se tienen 105 casos registrados, de los cuales 94 reciben tratamiento TARGA, pero no se tiene información del control de la carga viral de estos pacientes (6).



Es importante mencionar, que se ha conseguido un gran logro al aumentar el acceso a la terapia antirretroviral (TARGA) entre las personas que viven con el VIH (7).

Este es un gran hito en la lucha contra la epidemia, ya que el TARGA suprime la replicación viral, reduce la morbilidad asociada con el VIH/SIDA y frena la transmisión del VIH a personas no infectadas (8).

El mayor acceso al TARGA conlleva el desafío de aumentar la prevalencia de la farmacorresistencia del VIH (FRVIH) (9), lo que compromete los beneficios del TARGA (10).

El seguimiento de la FRVIH sigue siendo una prioridad en la estrategia de la OMS para combatir la epidemia de VIH/SIDA. Los nuevos objetivos de ONUSIDA para 2025 exigen que el 95 % de las personas infectadas por el VIH tomen conciencia de su estado, que el 95 % de las personas con un estado seropositivo conocido inicien el tratamiento y que el 95 % de las personas en TARGA logren la supresión virológica. Para alcanzar estos objetivos, son necesarios el seguimiento virológico y las pruebas de resistencia genotípica del VIH de las personas que reciben TARGA, tal como recomienda la OMS (11).

Las pruebas de carga viral brindan una base para el monitoreo de la respuesta al TARGA y guían la necesidad de cambiar las clases de regímenes de medicamentos. Las pautas en entornos ricos en recursos recomiendan que las personas infectadas por el VIH se sometan a pruebas de carga viral al iniciar o modificar el TARGA. Debido a la FRVIH transmitida, se recomienda realizar pruebas de resistencia genotípica para detectar mutaciones en los genes de la proteasa y la transcriptasa inversa antes de iniciar o modificar el TARGA para guiar la selección del régimen de TARGA (12).

Por el contrario, las pautas en entornos con recursos limitados como Uganda recomiendan la prueba de carga viral para adultos 6 meses después del inicio del TARGA y, posteriormente, cada 12 meses para aquellos con supresión de la carga viral. Además, las pruebas de resistencia genotípica solo se recomiendan para individuos adultos que fallan en los regímenes de segunda y tercera línea, y aquellos que fallan en los regímenes basados en inhibidores de la proteasa o que contienen dolutegravir. Para eludir las barreras económicas que impiden el seguimiento del



TARGA en entornos con recursos limitados, la OMS ha recomendado un enfoque de salud pública relativamente rentable para la vigilancia de la FRVIH adquirida y previa al tratamiento en entornos con recursos limitados. Sin embargo, esto también requiere la genotipificación de la FRVIH (13).

La prueba genotípica del VIH-1 es una prueba de amplificación y secuenciación de ácidos nucleicos destinada a detectar la existencia de mutaciones de la FRVIH en regiones específicas del genoma del VIH, como los genes de la proteasa, la transcriptasa inversa y la integrasa (14).

También examina la diversidad del VIH y genera datos utilizados para estudios evolutivos y epidemiológicos moleculares (15).

La interpretación de los datos de genotipificación de la FRVIH la realiza un experto clínico o con la ayuda de una base de datos de FRVIH. La genotipificación del VIH consiste en la extracción y purificación del ácido nucleico viral, la amplificación del gen diana y la secuenciación de las amplificaciones (16).

Se prefieren las muestras de plasma al plasma/suero seco y las muestras de gotas de sangre para la genotipificación del VIH en la mayoría de los estudios de investigación y aplicaciones clínicas, esto se debe a que los datos de secuencias de plasma representan virus que se replican activamente y que forman una gran proporción de los virus que circulan en el cuerpo (17).

Tras los renovados esfuerzos mundiales para eliminar la amenaza pública que representa el VIH/SIDA, las pruebas de farmacoresistencia genotípica del VIH son cruciales para el éxito de los programas de TARGA. La comunidad clínica depende de los resultados de las pruebas genotípicas del VIH para tomar decisiones clínicas importantes, como qué régimen farmacológico ofrecer y cuándo cambiar a otra clase de régimen. Por lo tanto, es imperativo que los laboratorios determinen las tasas de éxito de las muestras que analizan. Actualmente, en nuestro entorno, hay escasez de datos sobre la resistencia genotípica. En el estudio se recuperará los datos de muestras de plasma analizadas en el laboratorio de virología del INS entre 2015 y 2022.



## **B. Enunciado del problema.**

### **GENERAL**

¿Cuáles son los patrones de mutación y los factores asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022?

### **ESPECIFICOS**

1. ¿Cuáles son los patrones de mutación de resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022?
2. ¿Cuáles son los factores sociales asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022?
3. ¿Cuáles son los factores demográficos asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022?
4. ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022?
5. ¿Cuáles son los factores laboratoriales asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022?

## **C. Delimitación de la Investigación.**

El proyecto se ejecutará en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo del 2015 al 2022; el hospital se encuentra en la ciudad de Puno, es de referencia de los establecimientos de la zona sur de la Región Puno, tiene la categoría de II-2, cuenta con las especialidades de Medicina, Pediatría, Cirugía y Ginecología; además cuenta con servicio de UCI, laboratorio clínico, y otras sub especialidades; por otro lado es importante mencionar que en el hospital existe la estrategia sanitaria de prevención y control del VIH/SIDA, se toma muestras para medir carga viral, y se brinda el tratamiento TARGA en forma gratuita.



#### **D. Justificación de la investigación.**

Las pruebas de resistencia genotípica son cruciales para el tratamiento del VIH, ya que guían las decisiones de tratamiento, como cuándo cambiar a qué regímenes del VIH para las personas que reciben terapia antirretroviral contra el VIH. Esto es vital para lograr la supresión virológica del VIH, un resultado clave para minimizar la transmisión del VIH.

En el Hospital Manuel Núñez Butrón se brinda tratamiento TARGA a todos los infectados con VIH, pero existen factores asociados a la resistencia genotípica que aún no ha sido estudiada, lo que tiene como consecuencia la falla en el tratamiento.

El estudio será viable de realizar porque en el Hospital Manuel Núñez Butrón ya se cuenta con el registro de los pacientes que reciben tratamiento TARGA y los datos de laboratorio de carga viral.

La población a beneficiar con la investigación serán los pacientes con VIH que se atienden en el hospital Manuel Núñez Butrón.

La justificación metodológica del estudio radica en que los métodos e instrumentos utilizados servirán para realizar investigaciones futuras.

La justificación práctica radica en que los resultados servirán para identificar los factores asociados a la resistencia genotípica, con la finalidad de implementar estrategias para minimizar dichos factores y disminuir la incidencia de falla en el tratamiento, así mismo ofrecer el manejo terapéutico individualizado a cada paciente.



## CAPÍTULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

#### A. Antecedentes

##### A nivel internacional.

Agudelo L, et al (18) publicaron un estudio en el 2019 con el objetivo de fue describir, en pacientes con VIH y con fracaso al tratamiento TARGA, las mutaciones de resistencia. Fue un estudio analítico, en laboratorio realizaron la prueba de genotipo de resistencias con TRUGENE HIV-1, clasificaron la mutación según el listado de la International AIDS Society-2015. Encontraron que resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (ITINAN) en el periodo 2007 a 2015 fue mayor (85%) en comparación al periodo 2002 a 2006 (60%) ( $p < 0.0001$ ), la resistencia para inhibidores de la proteasa fue menor entre el 2007 y el 2015 (11%) en comparación al 2002 y 2006 (29%) ( $p < 0.001$ ). Las mutaciones M184V y K103N fueron más frecuentes en la retrotranscriptasa (RT) para ITIAN e ITINAN. Se encontró genotipos tempranos en el 67.5%. Cuando el genotipo fue Tardío hubo mayor prevalencia de mutaciones, esencialmente a IP (D30N, L90M), ITIAN (M41L, D67N, K70R, L210W), y menor prevalencia a ITINAN (Y181C). Concluyeron que los estudios de resistencias realizados Tardíamente, se relacionan con mayor nivel de mutaciones que permiten resistencia a ITINAN e ITIAN.

Hidalgo C (19) realizó un estudio en el 2017 cuyo objetivo fue determinar la resistencia genotípica del VIH. Fue un estudio descriptivo retrospectivo con 10 muestras de suero plasmático sin tratamiento antirretroviral. Encontró que hubo 48 mutaciones en el gen de la retrotranscriptasa viral, 3 de ellas estaban relacionadas a los inhibidores de la retrotranscriptasa (RTI). Se evidenció mutaciones en K103N que produce resistencia a fármacos INNTR, en F77L que no tiene significado clínico; y en S68N/G que combinada con K65R restablece la replicación viral. Otras mutaciones no presentan resistencia conocida. Hubo predominio del subtipo B, luego del subtipo C, y la variante CRF28\_BF. Concluyó que hay virus resistentes a los RTI circulando en los pacientes, lo que influye en el manejo de antirretrovirales y hay necesidad de implementar el monitoreo permanente de la resistencia transmitida del VIH a los ARV.



Vásquez Y, et al (20) publicaron un estudio en el 2015 cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de resistencia primaria a VIH en pacientes del Hospital Militar. Fue una revisión sistemática primaria con 242 pacientes. Encontraron que las mutaciones encontradas no se asociaron a resistencia a los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa viral, no se encontraron mutaciones en el gen de la proteasa ni al gen de la transcriptasa reversa. Concluyeron que se debe hacer test de resistencia en forma rutinaria para mejorar el tratamiento.

Días H, et al (21) publicaron un estudio en el 2014 realizado en el hospital "Hermanos Ameijeiras" en el año 2012 cuyo objetivo fue analizar las mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales en pacientes con falla a la terapia antirretroviral de gran actividad. Fue un estudio analítico prospectivo con 25 pacientes. Encontraron que el 52 % recibieron un régimen de TARGA, el 84% presentaron mutaciones asociadas a resistencia, el 64 % tuvieron elevada resistencia a los antirretrovirales de primera línea, el promedio de tiempo entre el inicio del último tratamiento y la detección de virus resistente fue de 2,3 años, el 16 % tuvieron virus susceptibles. Concluyeron que se encontró elevado nivel de resistencia a la primera línea de TARGA, lo que evidencia la necesidad de monitorear la resistencia en la atención integral de las personas que viven con VIH/Sida.

Mendizábal R, et al (22) publicaron un estudio en el 2013 con el objetivo de determinar los patrones de resistencia secundaria del VIH-1 a los antirretrovirales en pacientes con falla virológica, se llevó a cabo en centro de atención de VIH en Guatemala. Fue un estudio retrospectivo analítico con la base de datos de VIH de Stanford, VIH. Encontraron que el 83% en el primer fracaso y el 75% en los múltiples fracasos presentaron resistencia, el 70% presentó resistencia a la familia de ART no inhibidores de nucleósidos, el 44% tuvo resistencia a dos familias de TARGA y el 4% a las tres familias, el primer fracaso presentó mayor riesgo a los inhibidores de nucleósidos (OR: 3,0, IC del 95 %: 1,29 a 6,98) y resistencia a múltiples fármacos (OR: 4,94, IC del 95 %: 1,98 a 12,32), las mutaciones más frecuentes fueron: M184V, K103N y K65R (71, 50 y 22%, respectivamente), el 70% del primer fracaso presentaron resistencia al menos a uno de los siguientes fármacos ABC, ddI o AZT. Concluyeron que el alto nivel de resistencia



sugiere la necesidad de modificar la segunda línea de tratamientos en los pacientes con primer fracaso.

### **A nivel Nacional**

Guerrero K (23) publicó un estudio en el 2020 cuyo objetivo fue determinar la diversidad genética y resistencia molecular del VIH-1. Fue un estudio longitudinal en militares peruanos de Lima y Callao en el periodo 2015 a 2018 con 104 muestras. Encontró que el 97.8% fueron subtipo B con recombinación genética entre diferentes subtipos, el gen gag presentó más recombinaciones por medio de recombinación circulante tipo CRF02\_AG. Hubo un incremento en la diversidad genética en el segundo tiempo a 0.0456 según el Test D de Tajima, la mayor resistencia fue para Abacavir (ABC) que entre uno y tres años se incrementó a 23.9%, las mutaciones más frecuentes fueron M41LM (6.5%), M184MV (6.5%) y L210LW (8.7%), estas mutaciones mostraron resistencia a todos los INTR, y la mutación M184V (8.7%) mostro resistencia a Lamivudina (3TC) y Emtricitabina (FTC), la resistencia a IP se presentó con las mutaciones M46IM, I54V, V82AV y L90LM con el 2.2%, y se encontró la mutación Y188YFHL (2.2%) asociada a resistencia con todos los INNTR. Concluyó que las mutaciones que producen resistencia a los antirretrovirales aumentan la diversidad genética del VIH-1.

Yabar C (24) publicó un estudio en el 2017 cuyo objetivo fue determinar los eventos asociados a la evolución molecular del VIH-1 en Lima y Callao. Fue un estudio analítico prospectivo con 61 trabajadoras sexuales, 32 militares no trabajadores sexuales. Encontró que la totalidad de las muestras procesadas fueron subtipo B con recombinación entre diferentes subtipos, la forma más frecuente fue B/D (28%), hubo 18 casos de infecciones mixtas y 66% de virus con tropismo R5, el 34% presento tropismo X4 en pacientes con CD4 < 200 células/mL, se evidenció mutaciones no conservadas en la región de MHR, principalmente en TS, con 01 caso de hipermutación, el 24% presentó resistencia a los ARV, el 17% presento resistencia primaria asociada al trabajo sexual ( $p = 0.04$ ) y con infecciones mixtas ( $p = 0.01$ ). Concluyó que la evolución molecular del VIH tiene trayectos diferentes entre TS y NTS, siendo la presencia de algunos factores de riesgo como infecciones mixtas y el ejercicio del trabajo sexual.





Dedios M (25) publicó un estudio en el 2015 cuyo objetivo fue describir el perfil de mutaciones genotípicas de pacientes con VIH que fracasaron al TARGA. Fue un estudio retrospectivo en el hospital Santa Rosa de Lima en el periodo 2004 a 2015 con 47 pacientes. Encontró que el promedio de edad fue de 34 años, el promedio de CD4 fue 237 células/ul, el promedio de carga viral fue de 89 492 copias/ml, el promedio de duración del último esquema de tratamiento fue 28 meses, el promedio de falla al tratamiento fue de 18 meses, el 5.2% presentaron mutaciones de resistencia, el 74.5% fueron resistentes a nucleosidos, el 72.3% a no nucleosidos, el 12.8% a inhibidores de proteasa, el 68.1% fueron resistentes a dos antirretrovirales, y el 4.3% a tres antirretrovirales. Concluyó que la resistencia es baja con mutaciones de nucleosidos y no nucleosidos.

### **A nivel Regional**

Agramonte J (26) publicó un estudio en el 2022 cuyo objetivo fue describir la incidencia y los factores de riesgo a falla virológica al TARGA. Fue un estudio retrospectivo analítico llevado a cabo en el periodo 2016 al 20120 en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno con 91 pacientes. Encontró una incidencia de 51%, los factores de riesgo fueron carga viral ( $p < 0.05$ ), nivel de linfocitos CD4 ( $p < 0.05$ ), adherencia al tratamiento ( $p: 0.009$ ), consumo frecuente de alcohol ( $p: 0.009$ ) y estadio III de la clasificación OMS ( $p: 0.03$ ). Concluyó que los factores de riesgo de falla virológica fueron carga viral, nivel de linfocitos CD4, adherencia al tratamiento, consumo frecuente de alcohol y estadio III de la clasificación OMS.

### **B. Marco teórico.**

#### **VIH/SIDA**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus envuelto que contiene 2 copias de un genoma de ARN monocatenario. Con el tiempo, el VIH causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la última etapa de la enfermedad del VIH, una afección en la que hay una falla progresiva del sistema inmunitario que conduce a infecciones oportunistas que amenazan la vida (27).



Los síntomas no aparecen inmediatamente y pueden ser entre cuatro y 10 semanas después de que el VIH ingresa al cuerpo, que se experimentan los primeros síntomas de la infección primaria. Después de la infección primaria inicial, se produce una larga infección crónica por el VIH, que puede durar décadas.

El SIDA se caracteriza principalmente por infecciones oportunistas y tumores (como resultado de la inmunodeficiencia) que suelen ser mortales sin tratamiento (28).

### **Etiología**

Los primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se informaron por primera vez en los Estados Unidos en 1983, pero hay informes de que el virus se encontró por primera vez en humanos en África Central en 1920 (29).

El causante de esta enfermedad infecciosa es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un virus ARN de la familia Retroviridae, que se puede clasificar en VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 está más expandido globalmente y es más virulento. Se originó en África Central. El VIH-2 es mucho menos virulento y proviene de África occidental. Ambos virus están relacionados antigénicamente con los virus de la inmunodeficiencia que se encuentran principalmente en los primates.

### **Fisiopatología**

El VIH es un patógeno transmitido por la sangre que se propaga a través de las membranas mucosas. El VIH se une a la molécula CD4 y CCR5 (un correceptor de quimioquinas), la superficie del virus se fusiona con la membrana celular que le permite entrar en un linfocito T colaborador. Después de integrarse con el genoma del huésped, se forma el provirus del VIH seguido de la transcripción y la producción de ARNm viral. Las proteínas estructurales del VIH se ensamblan en la célula huésped, que luego continúa infectando otras células. Los principales modos de transmisión son:

- Sexo con penetración sin protección entre hombres
- Relaciones heterosexuales sin protección
- Uso de drogas inyectables
- Sangre y derivados sanguíneos peligrosos
- Transmisión de madre a hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia



Los pacientes con VIH y un recuento de CD4 superior a 200, pero inferior a 500 no tienen SIDA, pero pueden desarrollar infecciones crónicas y afecciones no infecciosas. Pueden presentarse enfermedades como la candidiasis bucal crónica o la candidiasis vaginal recurrente. Los pacientes pueden desarrollar episodios graves de herpes simple o herpes zoster (culebrilla). Los pacientes también tienen un mayor riesgo de cánceres que son mucho más difíciles de tratar que en personas sanas.

Los pacientes con recuentos de CD4 normales (más de 500) tienden a tener una buena calidad de vida con una esperanza de vida dentro de los 4 años de alguien sin VIH

Los pacientes con un recuento de CD4 inferior a 200 tienen SIDA y son susceptibles a las infecciones oportunistas. Por lo general, tienen una vida útil de 2 años si comienzan con TARGA. Si estos pacientes son tratados con agentes antirretrovirales y alcanzan un recuento de CD4 superior a 500, tendrán una esperanza de vida normal (30).

### **Cuadro clínico.**

La infección primaria ocurre de 4 a 10 semanas después de la práctica sexual sin protección con una persona infectada por el VIH. La infección primaria por VIH se caracteriza por los siguientes síntomas:

- Fiebre
- Dolor en las articulaciones
- Erupción cutánea
- Dolor de garganta
- Ganglios linfáticos inflamados

La infección crónica por VIH se caracteriza por los siguientes signos y síntomas y puede durar décadas:

- Fiebre
- Fatiga
- Diarrea
- Pérdida de peso
- candidiasis oral
- Herpes



- Adenopatías generalizadas persistentes

## **Tratamiento**

Los antirretrovirales son medicamentos que se usan para tratar las infecciones por VIH/SIDA, y se usan en varias combinaciones comúnmente conocidas como terapia retroviral altamente activa (TARGA).

Los agentes antirretrovirales incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos (INTR), combinaciones de dosis fijas de INTR, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTR), inhibidores de la proteasa e inhibidores de CCR5.

Todos los pacientes con VIH, independientemente del nivel de CD4, deben comenzar con HAART, que es un tratamiento de por vida. Se ha demostrado que esta terapia reduce la morbilidad y la mortalidad, además de disminuir el riesgo de transmitir la infección a otros, siempre que el individuo tenga una carga viral baja o indetectable. Ningún medicamento/tratamiento puede curar el VIH/SIDA, muchos de los medicamentos utilizados tienen efectos secundarios que pueden ser graves y la mayoría de las terapias con medicamentos son costosas.

## **Efectos secundarios de los antirretrovirales**

A corto plazo: erupción, anemia, diarrea, náuseas, dolores de cabeza, mareos, dolor muscular, debilidad, fatiga, insomnio.

A largo plazo: lipodistrofia que es un problema en la forma en que el cuerpo produce, usa y almacena grasa; resistencia a la insulina, anormalidades de los lípidos, disminución de la densidad ósea, acidosis láctica. La hepatotoxicidad también es una complicación común (31).

## **Pruebas de diagnóstico**

El diagnóstico temprano es importante para que se puedan iniciar terapias preventivas tempranas y se pueda notificar a las parejas sexuales sobre su riesgo de contraer el VIH. La infección por VIH puede pasar desapercibida durante años. Sin embargo, existen varias pruebas para diagnosticarlo.



- Ensayo de cuarta generación: detecta anticuerpos específicos y antígenos P24 del VIH
- Prueba rápida: use sangre o saliva para detectar una infección por VIH en cuestión de horas (la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. aprobó la primera prueba rápida de VIH en agosto de 2013).
- Reacción en cadena de la polimerasa: puede ser una prueba de diagnóstico o confirmación de la infección por VIH y puede proporcionar información sobre la carga viral.

El diagnóstico de la infección por el VIH se establece al aislar el virus en cultivo, detectar el antígeno P24, medir la respuesta de anticuerpos o detectar su ácido nucleico. El diagnóstico debe iniciarse con una prueba presuntiva o de tamizaje, tipo ELISA, luego debe confirmarse con una prueba más específica, tipo Western Blot. En algunos casos, como en el niño menor de 18 meses, se recurre a pruebas moleculares (32).

### **Complicaciones**

La complicación de la enfermedad del VIH es su progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El médico debe sospecharlo una vez que se presenten infecciones oportunistas y/o recuento bajo de CD4 en un individuo que es VIH positivo. El SIDA ocurre cuando el recuento de linfocitos cae por debajo de un nivel (menos de 200 células por microlitro) y se caracteriza por uno o más de los siguientes: (33)

- Tuberculosis (TB)
- Citomegalovirus
- Candidiasis
- Meningitis criptocócica
- Criptosporidiosis
- toxoplasmosis
- sarcoma de Kaposi
- linfoma
- Complicaciones neurológicas (complejo de demencia por SIDA)
- Nefropatía



## **FALLA VIROLÓGICA**

La supresión virológica generalmente se define como un ARN del VIH-1 confirmado que está por debajo del límite inferior de detección para el ensayo, mientras que la falla virológica se define como la imposibilidad de lograr o mantener la supresión de la replicación viral en un VIH-1 con un nivel de ARN  $< 200$  copias/ml (34).

Los ensayos modernos de reacción en cadena de la polimerasa para el ARN del VIH-1 cuantificarán una carga viral detectable inferior a 200 copias/ml. Sin embargo, la importancia clínica de la viremia de bajo nivel y los brotes virales, así como su manejo óptimo, siguen siendo inciertos, con datos de varias fuentes que demuestran un mayor riesgo de fracaso virológico futuro y que los brotes tienen pocas consecuencias clínicas. Para aquellos con una carga viral inferior a 200 copias/mL, las pautas de tratamiento actuales sugieren que se debe continuar con el régimen de TARGA actual, junto con un control frecuente de la carga viral (35).

### **Pruebas de resistencia**

Después de identificar la falla virológica, o en los casos en los que existe preocupación por una respuesta virológica incompleta, los proveedores deben obtener pruebas de resistencia para guiar los próximos pasos en el manejo. La mayoría de los estudios respaldan el uso de pruebas de resistencia, tanto para guiar la terapia inicial como para la selección de un régimen de TARGA óptimo después del fracaso del tratamiento (36).

Los estudios concluyen que las pruebas estándar de resistencia genotípica son rentables tanto antes del inicio del TARGA como en el momento del fracaso virológico. Una excepción notable es que se espera que la secuenciación del gen de la integrasa antes del tratamiento para las personas que toman inhibidores de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI) aumente los costos y conduzca a peores resultados clínicos, ya que los resultados podrían alejar a los proveedores de la selección de dolutegravir (DTG) o bictegravir (BIC) -régimenes basados en que retienen la actividad (37).

Las pruebas de resistencia genotípica implican la secuenciación directa del genoma viral y siguen siendo el método de prueba de resistencia preferido. Los ensayos comerciales actualmente disponibles utilizan la secuenciación de Sanger para secuenciar



la región productora de transcriptasa inversa (RT) y proteasa (PR) del VIH-1 del gen pol, que típicamente detecta mutaciones de resistencia que ocurren en al menos el 20% de la población viral. En los EE. UU., el tiempo de respuesta para estas pruebas es de aproximadamente 7 a 14 días. Cabe destacar que la secuenciación de la región de la proteína integrasa (IN) generalmente no se incluye como parte de las pruebas estándar y debe solicitarse por separado como otro ensayo. De manera similar, los ensayos de tropismo viral del VIH-1 y la secuenciación del envgen para evaluar la susceptibilidad a maraviroc y enfuvirtide, respectivamente, tampoco se incluyen como parte de las pruebas de resistencia estándar.

Por el contrario, las pruebas fenotípicas cultivan el virus clínico del VIH-1 en presencia de varios agentes antirretrovirales y miden directamente la actividad del fármaco. Estos ensayos se utilizan con menos frecuencia debido a los costos más altos y un tiempo de respuesta más prolongado. Por lo tanto, las pruebas fenotípicas solo se recomiendan para agentes nuevos o en investigación o para personas con exposición prolongada a TARGA (especialmente con inhibidores de la proteasa) y/o perfiles de resistencia complejos.

Finalmente, la secuenciación de próxima generación (NGS) es una tecnología más nueva para las pruebas de resistencia genotípica. NGS se diferencia de la secuenciación de Sanger en que utiliza métodos de alto rendimiento, que requieren personal menos especializado y reducen los costos por muestra. Además, la NGS puede detectar variantes minoritarias en umbrales tan bajos como el 1 %, lo que captura significativamente más mutaciones de resistencia a los medicamentos que la secuenciación tradicional de Sanger. Un desafío importante sin resolver para el campo es determinar el umbral óptimo para la detección de mutaciones por NGS que se correlacione con una resistencia clínicamente significativa.

### **Uso de Pruebas de Resistencia en la Práctica Clínica**

Los resultados de las pruebas de resistencia clínicamente más útiles se obtendrán si las pruebas de resistencia se realizan mientras las personas están tomando TARGA o dentro de las cuatro semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. Si una persona ha pasado más tiempo sin la presión selectiva de un régimen de TARGA fallido, es posible que las mutaciones en la población viral del VIH-1 reviertan al tipo salvaje,



mientras que las cepas resistentes podrían estar circulando en cantidades más bajas y/o archivadas y por lo tanto no detectado. Sin embargo, las mutaciones relevantes (particularmente en los INNTR) todavía pueden identificarse con frecuencia incluso en aquellos que han interrumpido su TARGA (38).

La interpretación de los resultados de las pruebas de resistencia genotípica puede ser compleja. Los algoritmos que incorporan evidencia de la literatura y la opinión de expertos para derivar puntajes para la susceptibilidad prevista a cada uno de los agentes antirretrovirales están disponibles para ayudar con la interpretación. La base de datos de resistencia a los medicamentos del VIH de Stanford, la Agencia Nacional Francesa para la Investigación del SIDA (ANRS), el algoritmo de resistencia genotípica del VIH de Alemania (HIV-GRADE) y Rega son algoritmos ampliamente reconocidos para este propósito (39).

Finalmente, es importante considerar los resultados de las pruebas de resistencia actuales y anteriores al elegir un nuevo régimen de TARGA. Si la presión selectiva de un agente anterior ya no está presente, es posible que la resistencia a ese fármaco no se manifieste en un genotipo de VIH actual. Sin embargo, si una mutación estaba presente en un resultado de prueba de resistencia genotípica anterior, la mutación aún debe considerarse como parte de un resultado de genotipo acumulativo.

### **Falla virológica sin resistencia**

Algunas personas con falla virológica tienen viremia detectable en ausencia de mutaciones de resistencia detectables mediante pruebas de genotipo estándar. El fracaso virológico sin resistencia suele ser el resultado de niveles inadecuados del fármaco debido a la falta de adherencia. Otros posibles contribuyentes pueden incluir absorción gastrointestinal limitada e interacciones farmacológicas.

La no adherencia al TARGA es un desafío complejo y multidimensional. Se deben considerar factores psicosociales como el abuso de sustancias concurrente, la vivienda inestable o la falta de vivienda, los desafíos financieros y los problemas relacionados con el estigma y la no divulgación del estado serológico. Las comorbilidades médicas, incluida la enfermedad mental concurrente, también pueden aumentar el riesgo de incumplimiento del TARGA. Además, los factores del régimen pueden representar barreras para la adherencia, particularmente si hay una gran cantidad de píldoras o si el





régimen no se tolera bien debido a los efectos secundarios. Finalmente, los factores a nivel del sistema también pueden contribuir a la falta de adherencia, que a menudo es más pronunciada en entornos de recursos limitados donde los desabastecimientos de medicamentos son comunes (40).

Casi todos los pacientes que toman regímenes de TARGA modernos están suprimidos virológicamente. Como resultado, el fracaso virológico sin mutaciones de resistencia en el marco de un alto nivel de cumplimiento del TARGA es raro. Las posibles causas incluyen interacciones entre medicamentos y errores en la dispensación farmacéutica o la incomprensión del paciente sobre cómo tomar el TARGA correctamente. En estos entornos, los registros de reabastecimiento de farmacia se pueden utilizar para garantizar la precisión y la frecuencia de la dispensación de medicamentos. Las interacciones farmacológicas pueden evaluarse con la ayuda de herramientas de revisión de interacciones en línea o de otro tipo. Además, algunos medicamentos antirretrovirales, incluidos atazanavir, darunavir y rilpivirina, deben tomarse con alimentos para lograr las concentraciones adecuadas del fármaco. Los trastornos médicos y anatómicos de absorción alterada también pueden conducir a una disminución de los niveles del fármaco; por lo tanto, los proveedores deben evaluar cuidadosamente los síntomas del paciente y revisar el historial médico y quirúrgico en la evaluación del fracaso virológico (41).

En escenarios de falta de adherencia o mala absorción del fármaco, las pruebas de resistencia genotípica pueden no identificar las mutaciones existentes que confieren resistencia, si no hay suficiente exposición al TARGA para crear una presión selectiva sobre la población viral secuenciada. En consecuencia, es importante repetir la prueba de carga viral en dos a cuatro semanas después de que haya mejorado la adherencia o se hayan resuelto los problemas de absorción para garantizar la respuesta al TARGA.

### **Manejo del Fracaso Viroológico sin Resistencias**

Los principios básicos de gestión para el fracaso del tratamiento sin resistencia implican intervenciones para mejorar la adherencia del paciente al TARGA y asegurar los niveles terapéuticos del fármaco. Estos típicamente incluyen estrategias centradas en el paciente para abordar las barreras a la adherencia. Los proveedores a menudo pueden abordar las barreras específicas del régimen a través de la simplificación del régimen de



TARGA, regímenes sin un requisito de administración conjunta con alimentos y combinaciones de dosis fijas para disminuir la carga de píldoras y la complejidad de la programación. Los proveedores también pueden necesitar sustituir los componentes del régimen de TARGA por agentes con mejores perfiles de efectos secundarios si los síntomas son responsables de la mala adherencia y no pueden manejarse de otra manera. Los pastilleros y los recordatorios de mensajes de texto también han demostrado ser efectivos para mejorar la adherencia al TARGA en los casos en que se necesitan ayudas mnemotécnicas. También se ha demostrado que las intervenciones para abordar factores más complejos, como trastornos por uso de sustancias, enfermedades mentales concurrentes, inseguridad alimentaria, de transporte o de vivienda, y dificultades económicas, mejoran la adherencia al TARGA. Finalmente, la educación individualizada del paciente, la evaluación de la adherencia y el asesoramiento sobre la adherencia deben priorizarse en cada visita clínica para pacientes con o en riesgo de problemas de adherencia a los medicamentos (42).

### **Falla virológica con resistencia**

La falla virológica con mutaciones de resistencia a los medicamentos puede surgir como resultado de dos escenarios: resistencia a los medicamentos del VIH previa al tratamiento y/o resistencia a los medicamentos adquirida.

### **Resistencia a los medicamentos del VIH antes del tratamiento**

La resistencia a medicamentos transmitida (TDR) ocurre cuando un individuo que no ha recibido tratamiento previo se infecta con una cepa de virus resistente. A nivel mundial, el término resistencia a los medicamentos antes del tratamiento (PDR) se refiere a la TDR, así como a cualquier mutación de resistencia presente antes de iniciar o reiniciar el TARGA de primera línea, incluidas las mutaciones adquiridas que resultaron de la exposición previa al tratamiento o la prevención de la transmisión de madre a hijo. Practicas. Con un número cada vez mayor de personas con VIH que ahora reciben TARGA, las tasas de PDR están aumentando en todo el mundo y la prevalencia de PDR alcanza el 10 % o más en muchas regiones. La PDR está impulsada principalmente por la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTR), mientras que la PDR a otras clases sigue siendo mucho menos común. La PDR a INSTI es extremadamente rara, con mutaciones importantes de INSTI transmitidas que ocurren en



0 - 0.8% en estudios de cohortes de los EE UU y Europa o en informes de casos aislados (43).

### **Resistencia adquirida a los medicamentos del VIH**

La farmacoresistencia adquirida se refiere a las mutaciones de resistencia a los medicamentos que se seleccionan en personas que reciben TARGA. La alta tasa de replicación viral del VIH-1, combinada con la alta tasa de error de la transcriptasa inversa, permite la aparición de cepas virales con mutaciones que confieren resistencia, cuando el TARGA se usa de manera imperfecta. Sin la presión selectiva de TARGA, las cepas mutantes normalmente comprenden una minoría de la población viral porque muchas mutaciones virales no polimórficas conducen a una reducción en la aptitud viral y la capacidad de replicación. Sin embargo, bajo la presión selectiva del TARGA, las cepas mutantes pueden emerger como la población viral dominante si el TARGA no es lo suficientemente potente para la supresión viral, siendo la potencia un factor tanto de la susceptibilidad del virus mutante al régimen del TARGA como de la capacidad terapéutica necesaria. La adherencia imperfecta al TARGA es la etiología más probable de la replicación viral en curso. Otras posibles explicaciones incluyen dosis incorrectas, absorción deficiente o niveles reducidos del fármaco debido a interacciones farmacológicas. Además, algunos regímenes pueden ser particularmente susceptibles a la selección por resistencia a los medicamentos debido a las diferencias en las vidas medias de los medicamentos componentes, lo que lleva a una monoterapia no planificada, a veces denominada "cola" farmacocinética. Con la replicación viral continua frente al TARGA, la aparición de mutantes resistentes también está relacionada con la barrera genética a la resistencia del régimen TARGA, que es un factor del número de mutaciones requeridas para reducir la susceptibilidad viral. Por lo tanto, mientras que se considera que los INTR, los INNTR y las INSTI de primera generación tienen una barrera genética baja a la resistencia, los IP y las INSTI de última generación requieren múltiples mutaciones antes de que se vea afectada la susceptibilidad al fármaco. Finalmente, las mutaciones pueden continuar acumulándose con el tiempo, lo que lleva a un empeoramiento de la resistencia. Esto ocurre particularmente cuando las mutaciones aparecen en el mismo virus a través de la recombinación, en lugar de distribuirse entre las cuasiespecies (44).



## **Mutaciones de resistencia a los medicamentos del VIH**

### **Mutaciones de INTR**

Los INTR son análogos de nucleósidos que conducen a la terminación de la cadena cuando se incorporan al ADN viral mediante la enzima transcriptasa inversa viral. Esta clase de fármaco tiene una barrera genética relativamente baja a la resistencia, que ocurre por uno de dos mecanismos: 1) disminuyendo la tasa de unión de INTR versus nucleótidos naturales o 2) aumentando la tasa de escisión de INTR. M184V/I, K65R, K70E y L74V son ejemplos de mutaciones en la vía discriminatoria, que requieren solo mutaciones únicas para causar resistencia y conducir a una reducción sustancial de la aptitud viral. M184V es a menudo la primera mutación que surge y causa un alto nivel de resistencia a lamivudina (3TC) y emtricitabina (FTC). Esta mutación también provoca una mayor susceptibilidad a la zidovudina (AZT) y al tenofovir (TDF), que pueden actuar en oposición a las mutaciones del análogo de la timidina (TAM), que se analizan a continuación. En la práctica clínica, 3TC o FTC generalmente se mantienen como parte de los regímenes de TARGA, incluso cuando está presente M184V, para seleccionar intencionalmente un virus menos apto. 85 K65R, la mutación característica de TDF, también conduce a una reducción de la aptitud viral y causa hipersusceptibilidad a AZT.

Por el contrario, los TAM son seleccionados por AZT y estavudina (d4T) y funcionan a través de la vía de escisión. Estas mutaciones confieren menos costo de aptitud viral que las mutaciones discriminatorias de INTR. Los TAM individuales tienen poco impacto en la susceptibilidad a INTR; sin embargo, el nivel de cambio de pliegue, o la disminución de la actividad del fármaco, se correlaciona directamente con un número creciente de TAM. Además, mientras que todos los TAM confieren resistencia a AZT y d4T, la vía TAM tipo I tiene un mayor impacto negativo sobre la susceptibilidad a tenofovir que la vía TAM tipo 2.

### **Mutaciones de INNTR**

Los INNTR se unen al bolsillo hidrofóbico de RT, lo que inhibe la replicación viral. Las mutaciones que confieren resistencia a los INNTR provocan cambios en el bolsillo hidrofóbico, lo que reduce la capacidad de unión de los INNTR. En comparación con los PI y los INSTI, los INNTR generalmente tienen una barrera más baja para la resistencia. La resistencia cruzada entre los medicamentos dentro de esta clase ocurre con la mayoría



de las mutaciones de INNTR. Sin embargo, la etravirina (ETR) conserva la actividad frente a aislados con K103N, lo que permite su uso en regímenes de rescate. La rilpivirina también es activa in vitro contra el virus con la mutación K103N, y fue eficaz para mantener la supresión viral en los participantes del estudio que cambiaron los regímenes de IP potenciados y albergaban esta mutación. Además, la doravirina (DOR), el agente más nuevo de esta clase, es activo contra las cepas virales con K103N o Y181C. Los datos sobre el uso de doravirina en pacientes con resistencia a los INNTR son limitados (45).

### **Mutaciones de PI**

Los PI se unen competitivamente al sitio activo de PR, lo que evita la escisión necesaria de los polipéptidos virales requeridos para la formación de nuevos viriones de VIH, así como para la maduración y la germinación celular. En la actualidad, los agentes más utilizados de esta clase incluyen lopinavir (LPV), ATV y DRV. LPV y DRV deben administrarse con refuerzos farmacológicos, mientras que hacerlo con ATV mejora la exposición al fármaco y generalmente se recomienda. Las mutaciones que confieren resistencia a estos PI confieren cambios tales que los PI no pueden unirse al sitio activo. A diferencia de los INTR y los INNTR, los PI reforzados farmacológicamente tienen una mayor barrera a la resistencia y generalmente requieren más de una mutación importante para causar una reducción en la susceptibilidad. Por lo tanto, el fracaso de los regímenes basados en PI, particularmente cuando se administran como parte de la terapia inicial, se debe más a menudo a la falta de adherencia que a la resistencia. La resistencia cruzada dentro de esta clase es variable. Por ejemplo, I50L causa resistencia a ATV solo, mientras que otros PI conservan su actividad total. Por el contrario, las mutaciones seleccionadas por indinavir, saquinavir y, a veces, nelfinavir no potenciados pueden conducir a una amplia resistencia dentro de esta clase. De manera similar, la falla prolongada de LPV/r en pacientes con tratamiento previo puede seleccionar resistencia a otros PI. En este contexto, solo DRV y tipranavir retienen la actividad de manera confiable. Fosamprenavir (y su formulación anterior amprenavir) son estructuralmente similares a DRV y, por lo tanto, pueden comprometer la actividad de DRV en regímenes futuros. Como resultado, ya no se recomienda fosamprenavir (46).



## Mutaciones INSTI

Los INSTI se unen al sitio activo de IN, evitando la transferencia de la cadena de ADN viral. Las mutaciones que confieren resistencia a los INSTI provocan cambios en el sitio activo, lo que impide la unión del fármaco. Los INSTI de primera generación, raltegravir (RAL) y elvitegravir (EVG), tienen una barrera genética a la resistencia mucho más baja que los INSTI de última generación DTG y BIC, que requieren múltiples mutaciones para reducir la susceptibilidad en un grado clínicamente significativo.

La resistencia a RAL y EVG puede desarrollarse rápidamente en el contexto de una adherencia subóptima. También existe una resistencia cruzada significativa entre RAL y EVG, lo que impide el uso secuencial de estos INSTI de generaciones anteriores. La resistencia a RAL puede ocurrir a través de cualquiera de las tres vías principales: 1) Y143C, 2) Q148H/K/R o 3) N155H. EVG comparte las vías Q148 y N155, pero también se puede desarrollar resistencia a EVG con la presencia de T66A/I/K y E92Q. De estas vías, Q148 es la mutación INSTI más significativa y reduce la actividad de DTG y BIC, especialmente cuando se combina con mutaciones adicionales (47).

Si bien DTG es activo contra muchas cepas que son resistentes a RAL y EVG, se ha documentado resistencia a DTG. Los datos de ensayos clínicos han mostrado la aparición de resistencia a DTG a través de la vía Q148 cuando también están presentes otras mutaciones de INSTI. La resistencia a DTG también surge cuando se utiliza DTG como monoterapia. Aunque es raro, se han identificado vías de resistencia a DTG adicionales, que incluyen G118R, R263K y S230R. Los patrones de resistencia para BIC se consideran similares; sin embargo, actualmente no hay datos para su uso en pacientes con tratamiento previo con resistencia a INSTI, y no está incluido en las pautas de EE UU para esta población (48).

## Manejo de la farmacorresistencia del VIH

Muchas mutaciones de resistencia tienen interacciones importantes con otras mutaciones, por lo que es vital considerar el genotipo de resistencia como un todo. Muchos informes de pruebas de resistencia comerciales tendrán resúmenes de susceptibilidad a los medicamentos que pueden ayudar a los proveedores a seleccionar el mejor régimen de tratamiento. Además, los algoritmos basados en reglas, como la base de datos de VIH de la Universidad de Stanford, como se mencionó anteriormente,



permiten a los usuarios ingresar datos o secuencias de resistencia y brindarán una interpretación de los resultados. Los proveedores también deben considerar el historial completo de genotipos de resistencia de un individuo para construir un perfil de resistencia acumulativo, particularmente para pacientes que tienen mucha experiencia en tratamientos. Esto se debe a la posible presencia de virus archivados y de resistencia a fármacos minoritarios.

Al seleccionar medicamentos activos para un nuevo régimen de TARGA, los proveedores pueden seleccionar una nueva clase de medicamento y/o medicamentos de una clase a la que el individuo ha estado expuesto, pero no tiene evidencia de resistencia cruzada en los resultados de las pruebas de resistencia. Los regímenes deben incluir al menos dos agentes activos cuando sea posible, aunque se prefieren tres. Si no se dispone de dos fármacos activos, se debe continuar con el TARGA, con la inclusión de los INTR, ya que la resistencia a esta clase se ha asociado más claramente con una aptitud viral reducida, un fenómeno que se analiza más adelante. Las guías recomiendan no agregar un solo agente activo a un régimen fallido debido al riesgo de falla con la monoterapia funcional.

Si bien puede haber resistencia a los INTR, existe evidencia de que aún puede haber un beneficio clínico de la actividad residual. Numerosos estudios han mostrado un resultado paradójico en el que las tasas de supresión viral se correlacionan inversamente con la cantidad de INTR activos, cuando se usan tanto con IP como con DTG. Sin embargo, los regímenes que contienen INTR aún conducen a mejores tasas de supresión viral que la monoterapia con IP o DTG. Por lo tanto, los INTR deben continuarse en regímenes de rescate cuando sea posible. Además, como se discutió anteriormente, 3TC o FTC a menudo se continúan a pesar de la presencia de M184V para seleccionar un virus menos apto. También se ha demostrado que M184V retrasa (pero no previene) la aparición de TAM. Además, K65R y TAM funcionan a través de vías antagónicas. Por lo tanto, la continuación de los INTR para mantener K65R o TAM puede ayudar a prevenir nuevas mutaciones del tipo opuesto (49).

### **Regímenes de segunda línea**

Las pautas actuales ofrecen recomendaciones para regímenes de segunda línea basados en el régimen fallido de primera línea. Para aquellos que fracasan con un régimen



de primera línea basado en INNTR, las opciones de segunda línea incluyen dos INTR (de los cuales al menos uno debe estar activo) con un PI potenciado o DTG, o un PI potenciado combinado con un INSTI. Se recomienda la misma estrategia para aquellos que fracasan con un régimen de primera línea basado en IP con resistencia a los IP, aunque se sustituye por un IP diferente. Si un individuo está fallando con un régimen que contiene RAL o EVG de INSTI de primera generación, se puede usar un régimen que contiene DTG dos veces al día como segunda línea con un IP potenciado o dos INTR (al menos uno activo) si DTG sigue siendo susceptible. Un IP potenciado con dos INTR también es una opción razonable. Cabe señalar que, en la actualidad, no hay datos publicados con respecto a la elección óptima de la terapia de segunda línea para aquellos que fallan en los regímenes de primera línea basados en DTG o BIC (50).

### **Regímenes de Rescate**

Nos referimos a los regímenes de rescate como regímenes de TARGA que se usan en personas que ya han recibido TARGA con opciones de tratamiento limitadas. El fracaso virológico que ocurre en los regímenes de rescate y de segunda línea presenta un desafío debido a la cantidad de exposición al TARGA y la resistencia extensa que a menudo está presente. La dosificación puede diferir para los agentes utilizados en el establecimiento de resistencia. Por ejemplo, se recomienda administrar DRV/r y DTG dos veces al día cuando ciertas mutaciones de IP e INSTI están presentes, respectivamente. Para las personas que tienen mucha experiencia en tratamientos, agentes adicionales que incluyen maraviroc (un antagonista de CCR5), enfurvitide (un inhibidor de la fusión) e ibalizumab han mostrado beneficios cuando se agregan a un régimen de base optimizado. Es importante destacar que el maraviroc solo se puede usar en personas a las que se les haya encontrado virus con tropismo CCR5 mediante pruebas de tropismo. Recientemente, el ibalizumab (IBA), un anticuerpo monoclonal, ha demostrado eficacia en el tratamiento de mutaciones experimentadas con amplia resistencia multiclase, y ahora está aprobado para su uso en esta población de pacientes. IBA es un fármaco novedoso, que se clasifica como un inhibidor posterior al apego que evita la entrada viral. Aun así, en un ensayo clínico de fase 3 se demostró que se producía una susceptibilidad reducida a este agente que conducía al fracaso virológico. Además, el IBA debe administrarse mediante infusión IV, lo que puede ser un desafío en algunos entornos. Observamos que el tratamiento de pacientes con farmacorresistencia extensa es un campo





en rápida evolución, debido a la producción de nuevos medicamentos contra el VIH y clases, como los inhibidores de translocación de transcriptasa inversa de nucleósidos, inhibidores de maduración, e inhibidores de unión. Es probable que estos nuevos agentes ofrezcan opciones adicionales para el paciente cada vez más raro con resistencia multiclase; mientras que es probable que el principio de seleccionar al menos dos agentes activos de dos clases separadas continúe aplicándose en el futuro previsible. Además, siempre se prefiere la continuación del TARGA a la interrupción o suspensión del tratamiento, independientemente de que haya agentes activos disponibles (51).

## **GENOTIPIFICACION**

### **Definición**

Los ensayos de secuenciación de genes del VIH detectan mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos ARV. Las mutaciones en los genes de la transcriptasa inversa y de la proteasa confieren resistencia a INTR, INNTR y PI. Las mutaciones del gen de la integrasa confieren resistencia al inhibidor de la integrasa (INSTI). Las mutaciones del gen gp41 (envolvente) confieren resistencia al inhibidor de la fusión (enfuvirtida). Los ensayos identifican mutaciones asociadas con la resistencia clínica e indican qué ARV es poco probable que sean efectivos (52).

La ausencia de resistencia detectable puede deberse a:

- Presencia de variantes farmacorresistentes como poblaciones minoritarias. La secuenciación de Sanger no detecta de manera confiable poblaciones que son menos del 10-20% de la muestra (53).
- Falta de presión selectiva de fármacos si se interrumpe el TARGA antes de la prueba de genotipo.
- Niveles subterapéuticos del fármaco, incumplimiento del TARGA o error de laboratorio.
- Ocurrencia de mutaciones relevantes fuera de las regiones objetivo de los ensayos de rutina.

Los ensayos de tropismo del co-receptor predicen el uso de co-receptor, se dispone de ensayos de genotipo y fenotipo (54).



- Ensayo de genotipo: secuenciación de población con reflejo a secuenciación ultraprofunda si R5. La secuencia del bucle V3 de la gp120 del VIH es el principal determinante del tropismo.
- Ensayo de fenotipo: Ensayo de ARN para  $CV \geq 1.000$  c/ml. Ensayo de ADN para  $VL < 1.000$  c/ml, determina el uso de co-receptor por ADN proviral de células mononucleares de sangre periférica

## **Indicaciones**

### **Infección aguda o crónica, pacientes sin TARGA.**

Los ensayos convencionales requieren una carga viral en plasma de al menos 500 a 1000 copias/ml. Se prefiere el genotipo sobre el fenotipo en los pacientes que no han recibido ART debido a la capacidad de detectar mezclas que ocurren durante la reversión al tipo salvaje. La prueba de genotipo se realiza en el momento del diagnóstico para TARGA mutantes resistentes transmitidos, generalmente resistencia a INNTR o INTR (55).

Recomendado en infección aguda y reciente por VIH. Recomendado para todas las mujeres embarazadas antes del inicio del TARGA y para aquellas que inician el embarazo con CV detectable mientras reciben el TARGA. Recomendado para determinar el tratamiento inicial, especialmente si se inicia un TARGA basado en INNTR. Recomendado en la infección crónica por VIH en personas que nunca han recibido TARGA; sin embargo, es posible que los resultados no influyan en la elección del régimen si se inicia un régimen basado en INSTI. Si se retrasa el inicio del TARGA, las pruebas de genotipo pueden detectar virus resistentes a los medicamentos adquiridos desde el momento del diagnóstico (es decir, superinfección).

### **Infección establecida, pacientes con experiencia en TARGAV.**

Los resultados de las pruebas de resistencia a los medicamentos se utilizan para seleccionar medicamentos completamente activos en:

- Casos de fracaso virológico.
- Supresión subóptima de la CV después del inicio del TARGA.



- Embarazo, si VL detectable en ART.

Las pruebas de resistencia a los medicamentos deben realizarse mientras el paciente está en TARGA, siempre que sea posible, o dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción. Los retrasos más prolongados después de la suspensión aún pueden permitir la detección de algunas mutaciones del análogo de la timidina (TAM) y la resistencia a los INNTR, pero se reduce la capacidad para detectar la resistencia a IP y 3TC/FTC. Si ocurre una falla virológica con la terapia que contiene INSTI, se utiliza los resultados de las pruebas de resistencia a INSTI para seleccionar el siguiente régimen de TARGA. Antes de usar el antagonista CCR5, pruebe el tropismo del correceptor. La prueba de genotipo es tan sensible, más barata y más rápida que el ensayo de fenotipo.

En caso de fracaso virológico con VL >1000, se recomiendan ensayos estándar; si VL está en el rango de 500-1000, los ensayos estándar pueden permitir la genotipificación y deben considerarse.

Los ensayos basados en la investigación para la secuenciación de próxima generación, como la PCR específica de alelo y la secuenciación ultra profunda (Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Bélgica), se utilizan en estudios para detectar variantes minoritarias (< 20 %) dentro de la población viral (56).

La viremia de bajo nivel, 50-1000 c/ml, puede ocurrir como viremia intermitente o sostenida de bajo nivel. Con CV < 500 c/ml, por lo general no se recomiendan las pruebas convencionales de resistencia a los medicamentos.

La evaluación del ADN proviral mediante secuenciación de próxima generación está disponible comercialmente (GenoSure Archive). En 48 muestras emparejadas de ARN plasmático y ADN celular, donde la discordancia se definió como mutaciones observadas en el ARN plasmático, pero no en el ADN, 4/48 y 6/48 fueron discordantes con las pruebas históricas de resistencia al ARN en las regiones PR y RT, respectivamente. La tasa de omisión falsa de la variante principal osciló entre el 2 y el 4 %. Los datos basados en ensayos internos de ARN sugieren que las pruebas de resistencia realizadas en muestras con VL 250-500 c/ml tuvieron un 90 % de éxito y predijeron futuros resultados virológicos en pacientes sin tratamiento previo que iniciaron el primer régimen.



Las mutaciones de resistencia a los medicamentos en el ADN proviral, recuperado de células mononucleares de sangre periférica, versus el ARN viral en plasma pueden mostrar discordancia en mutaciones específicas, pero esto no ha sido suficiente para cambiar la toma de decisiones sobre TARGA (57).

Los datos de Península AIDS Research Cohort sugieren que la secuenciación del ADN proviral, específicamente en situaciones de bajo nivel de viremia o supresión, puede desempeñar un papel en el control del TARGA.

### **Recomendaciones clínicas**

La revisión de genotipos anteriores y TARGA anteriores es de primordial importancia. Las pruebas actuales de resistencia a los medicamentos deben interpretarse junto con los resultados históricos. Se debe considerar el genotipo acumulativo en lugar del actual.

Todos los resultados de las pruebas de resistencia a los medicamentos anteriores y actuales deben revisarse y considerarse al diseñar un nuevo régimen para un paciente que experimente una falla virológica.

La ausencia de mutaciones de resistencia puede deberse a los límites de detección. Es posible que los ensayos de genotipo no detecten variantes minoritarias o mutaciones archivadas que se transmitan o adquieran en una terapia anterior.

Resistencia detectada de forma fiable en especies que constituyen >10-20% del pool viral. Las mezclas de virus susceptibles y resistentes (presentes en >10-20%) pueden detectarse con secuenciación convencional (método de Sanger) por genotipo.

En las variantes minoritarias no detectadas por ensayos estándar, realizar secuenciación profunda del bucle V3 de la gp120 del VIH utilizada para predecir el tropismo del correceptor.

### **Genotipo vs fenotipo**

#### **Genotipo**

- Menos costoso que el fenotipo
- Tiempo de respuesta más corto (1 a 2 semanas)



- Puede detectar mutaciones genéticas, incluidas las mezclas, antes de que den lugar a una resistencia fenotípica.

### **Fenotipo (preferiblemente en combinación con genotipo)**

- Ventaja en pacientes con resistencia más extensa, donde la interpretación del genotipo puede ser compleja, especialmente para la resistencia a IP
- Puede ser útil para los subtipos no B
- Puede ser mejor para evaluar la susceptibilidad a agentes más nuevos, para los cuales los correlatos genotípicos de resistencia no están completamente determinados
- El fenotipo solo puede subestimar la resistencia debido a las mezclas. Se prefiere genotipo + fenotipo (Phenosense GT, Monogram BioSciences)



## CAPÍTULO III

# HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### A. Hipótesis

#### 1. General

Existen patrones de mutación y factores asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.

#### 2. Específicas

- La resistencia a INTR, INNTR e IP son patrones de mutación genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022
- La opción sexual, el consumo de alcohol, el consumo de tabaco y el consumo de psicoactivos son factores sociales asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.
- La edad, el sexo, la condición de la pareja, la procedencia y la escolaridad son factores demográficos asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.
- El esquema de tratamiento, la modificación de TARGA, los efectos adversos, el estadio OMS, la interrupción al TARGA, el tiempo de abandono al TARGA y el tiempo de fracaso virológico son factores clínicos asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.
- El recuento de CD4 y la carga viral son factores laboratoriales asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.



### 3. Estadísticas o de trabajo

Ho1: Patrones de mutación genotípica del VIH  $\neq$  Resistencia a INTR, INNTR e IP.

Ha1: Patrones de mutación genotípica del VIH = Resistencia a INTR, INNTR e IP.

Ho2: Opción sexual, consumo de alcohol, consumo de tabaco y consumo de psicoactivos  $\neq$  Factores sociales asociados a resistencia genotípica del VIH.

Ha2: Opción sexual, consumo de alcohol, consumo de tabaco y consumo de psicoactivos = Factores sociales asociados a resistencia genotípica del VIH.

Ho3: Edad, sexo, condición de la pareja, procedencia y escolaridad  $\neq$  Factores demográficos asociados a resistencia genotípica del VIH.

Ha3: Edad, sexo, condición de la pareja, procedencia y escolaridad = Factores demográficos asociados a resistencia genotípica del VIH.

Ho4: Esquema de tratamiento, modificación de TARGA, efectos adversos, estadio OMS, interrupción al TARGA, tiempo de abandono al TARGA, tiempo de fracaso virológico  $\neq$  Factores clínicos asociados a resistencia genotípica del VIH.

Ha4: Esquema de tratamiento, modificación de TARGA, efectos adversos, estadio OMS, interrupción al TARGA, tiempo de abandono al TARGA, tiempo de fracaso virológico = Factores clínicos asociados a resistencia genotípica del VIH.

Ho5: Recuento de CD4 y carga viral  $\neq$  Factores laboratoriales asociados a resistencia genotípica del VIH.

Ha5: Recuento de CD4 y carga viral = Factores laboratoriales asociados a resistencia genotípica del VIH.



## **B. Objetivos**

### **1. General**

Determinar los patrones de mutación y los factores asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.

### **2. Específicos**

- Describir los patrones de mutación de resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.
- Precisar los factores sociales asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.
- Identificar los factores demográficos asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.
- Especificar los factores clínicos asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.
- Determinar los factores laboratoriales asociados a resistencia genotípica del VIH en pacientes con tratamiento TARGA en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2022.

## **C. Variables y Operacionalización de variables:**

### **Variables dependientes:**

- Patrones de mutación
- Resistencia genotípica

### **Variables independientes:**

- Factores sociales: opción sexual, consumo de alcohol, consumo de tabaco y consumo de psicoactivos.





- Factores demográficos: edad, sexo, condición de la pareja, procedencia y escolaridad.
- Factores clínicos: esquema de tratamiento, modificación de TARGA, efectos adversos, estadio OMS, interrupción al TARGA, tiempo de abandono al TARGA y tiempo de fracaso virológico.
- Factores laboratoriales: recuento de CD4 y carga viral.

### Operacionalización de variables:

#### VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Patrones de mutación	Mutación de resistencia	Ninguna INTR INNTR IP	Nominal	Cualitativa
Resistencia genotípica	Fracaso virológico	Si No	Nominal	Cualitativa

#### VARIABLES INDEPENDIENTES: Factores sociales:

VARIABLE	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Opción sexual	Historia clínica	Heterosexual HSH Bisexual Lesbiana	Nominal	Cualitativa
Consumo de alcohol	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Consumo de tabaco	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Consumo de psicoactivos	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa



### Variables independientes: Factores demográficos:

VARIABLE	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Edad	Historia clínica	Número	De razón	Cuantitativa
Sexo	Historia clínica	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa
Condición de la pareja	Historia clínica	Pareja estable Pareja casual	Nominal	Cualitativa
Procedencia	Historia clínica	Urbana Rural	Nominal	Cualitativa
Escolaridad	Historia clínica	Ninguna Primaria Secundaria Superior	Nominal	Cualitativa

### Variables independientes: Factores clínicos:

VARIABLE	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Esquema de tratamiento	Historia clínica	TDF + FTC + EFV TDF + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV TDF + FTC + DTG	Nominal	Cualitativa
Modificación de TARGA	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Efectos adversos	Historia clínica	Ninguno Cefalea Astenia Náuseas Insomnio Rash	Nominal	Cualitativa
Estadio OMS	Historia clínica	I II III	Nominal	Cualitativa
Interrupción al TARGA	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Tiempo de abandono al TARGA	Meses	Número	De razón	Cuantitativa
Tiempo de fracaso virológico	Meses	Número	De razón	Cuantitativa



**Variables independientes: Factores laboratoriales:**

<b>VARIABLE</b>	<b>Indicador</b>	<b>Unidad / Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Tipo de variable</b>
Recuento de CD4	Informe de laboratorio	Número	De razón	Cuantitativa
Carga viral	Informe de laboratorio	Número	De razón	Cuantitativa



## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

#### A. Tipo de investigación:

La investigación será de tipo retrospectivo, analítico, de asociación y transversal.

#### B. Diseño de investigación:

La investigación será de diseño no experimental.

#### C. Población y Muestra.

##### 1. Población:

La población estará conformada por 105 pacientes con VIH/SIDA atendidos en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 al 2022.

##### 2. Tamaño de muestra:

No se calculará tamaño de muestra, ingresarán al estudio los 105 pacientes con VIH/SIDA atendidos en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 al 2022.

##### 3. Selección de la muestra:

La selección de los participantes en el estudio será no probabilística, por conveniencia.

#### D. Criterios de selección.

##### 1. Criterios de inclusión

- Pacientes que recibieron tratamiento TARGA entre el 2015 y 2022
- Pacientes con registro de carga viral
- Pacientes con prueba de genotipificación para el VIH posterior al inicio del tratamiento TARGA



## 2. Criterios de exclusión

- Pacientes con transmisión del VIH en forma vertical
- Pacientes con seguimiento menor a 6 meses
- Pacientes sin registro de carga viral
- Pacientes sin registro de genotipificación
- Pacientes con historia clínica con datos incompletos

## E. Material y Métodos:

### Métodos:

El método que utilizará será el de revisión de historias clínicas.

## F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.

### 1. Instrumentos:

Se utilizará una ficha de recolección de datos, elaborada en base a los estudios de Dedios M (25) y Agramonte J (26), la cual ya fue validada en dichos estudios.

### 2. Procedimiento de recolección de datos:

- Se solicitará autorización al Director y Jefe del servicio de medicina del Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno.
- Se solicitará en la estrategia sanitaria de prevención y control de VIH/SIDA un listado de los códigos de los pacientes con tratamiento TARGA de los años 2015 al 2022.
- Se revisarán las historias clínicas y el registro de seguimiento de los pacientes y se llenará la ficha de recolección de datos.

## G. Análisis estadístico de datos.

Se formarán dos grupos para el análisis. Un grupo de pacientes que presentaron falla virológica, teniendo en consideración lo siguiente, paciente con diagnóstico de VIH con carga viral en plasma superior a 1000 copias/ml después de 06 meses del inicio con tratamiento TARGA, o previamente indetectable y luego es mayor a 1000 copias/ml en dos pruebas consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de



tratamiento. Otro grupo de pacientes que no presentaron falla virológica, teniendo en consideración lo siguiente, paciente con diagnóstico de VIH con cargas virales menores o iguales a 1000 copias/ml a los 06 meses del inicio del tratamiento y durante controles sucesivos.

Se ingresarán los datos de la ficha en una base de datos en el programa Excel para Windows, los datos serán analizados con un nivel de confianza de 95% en el paquete estadístico SPSS versión 25.

Para las variables cuantitativas se calculará la t de Student para determinar la diferencia de promedios entre los grupos de estudio, con las siguientes fórmulas:

Formula de la varianza:

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Donde:

$S_1^2$  : Varianza de la variable en el grupo de pacientes con resistencia genotípica

$S_2^2$  : Varianza de la variable en el grupo de pacientes con resistencia genotípica

$S_1^2$  :  $(\sigma_1)^2$

$S_2^2$  :  $(\sigma_2)^2$

$\sigma$ : desviación estándar

Fórmula de la t de Student:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{S_p^2 \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Donde

$\bar{X}_1$  : Media aritmética de la variable en el grupo de pacientes con resistencia genotípica



$\bar{X}_2$  : Media aritmética de la variable en el grupo de pacientes sin resistencia genotípica

$n_1$ : Número de mediciones realizadas en el grupo de pacientes con resistencia genotípica

$n_2$ : Número de mediciones realizadas en el grupo de pacientes sin resistencia genotípica

$gL$  : Grados de libertad

$S_p^2$  : Varianza promedio

Interpretación:

- Si el valor de  $p < 0.05$  entonces existe diferencia entre los dos grupos de estudio.
- Si el valor de  $p \geq 0.05$  entonces no existe diferencia entre los dos grupos de estudio.

Para las variables cualitativas se calculará el Odds Ratio, el intervalo de confianza y el valor de  $p$  de Fisher. Se construirá una tabla de contingencia de la siguiente manera:

Factor en estudio	Resistencia genotípica del VIH		Total
	Si	No	
Presente	A	B	A+B
Ausente	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N

Donde:

A: Paciente con resistencia genotípica a VIH y factor en estudio presente

B: Paciente sin resistencia genotípica a VIH y factor en estudio presente

C: Paciente con resistencia genotípica a VIH y factor en estudio ausente

D: Paciente sin resistencia genotípica a VIH y factor en estudio ausente



Fórmula del Odds Ratio (OR):

$$OR = \frac{A * D}{B * C}$$

Interpretación:

- Si OR es mayor a 1, el intervalo de confianza no contiene el 1 y el valor de p es menor que 0.05 la variable es un factor de riesgo para resistencia genotípica.
- Si OR es menor a 1, el intervalo de confianza no contiene el 1 y el valor de p es menor que 0.05 la variable es un factor de protección para resistencia genotípica.
- Cualquier otro resultado diferente a los anteriores indica que no hay asociación entre la variable independiente con la resistencia genotípica.

#### **H. Aspectos éticos:**

Por ser un estudio observacional, retrospectivo y no se realizará ninguna intervención en el paciente no se aplicará el consentimiento informado.

La información del paciente será utilizada en forma confidencial, no se utilizará nombres solo se registrará códigos y la información solo se usará con fines de investigación.





## CAPÍTULO V

### CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

#### A. Cronograma:

ACTIVIDAD	2023			
	FEB	MAR	ABR	MAY
1. Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía	X			
2. Elaboración del proyecto	X			
3. Presentación del Proyecto		X		
4. Recolección de datos		X		
5. Procesamiento de datos			X	
6. Elaboración de informe Final				X
7. Presentación del Informe final				X

#### Presupuesto:

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
Material de escritorio	Varios	---	----	200.00
Asesor estadístico	Consultas	2	250	500.00
Material de computo	Varios	---	---	200.00
Fotocopiado	Varios	---	---	200.00
Pasajes del investigador	Pasaje	24	20	480.00
<b>TOTAL</b>				<b>1,580.00</b>

Fuente de financiamiento: el estudio será autofinanciado por el investigador.



## CAPÍTULO VI

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS, OMS. Los casos nuevos de infección por el VIH aumentaron más del 20% en América Latina en la última década [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevosinfeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada>
2. OMS. VIH/SIDA Datos y cifras [Internet]. 2021 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
3. OPS. Los casos nuevos de infección por el VIH aumentaron más del 20% en América Latina en la última década [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevosinfeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada>
4. MINSA. Situación epidemiológica del VIH-Sida en el Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades [Internet]. Bol VIH 2021. [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin\\_2021/febrero.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2021/febrero.pdf)
5. MINSA. Sala situacional VIH/SIDA, CDC Perú [Internet]. 2021 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/vih/>
6. Hospital Manuel Núñez Butrón. Estrategia Sanitaria de prevención y control de VIH/SIDA. 2022.
7. ONUSIDA. Ficha informativa: estadísticas mundiales sobre el VIH [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <http://aidsinfo.unaids.org>
8. Ministerio de Salud. Directrices consolidadas para la prevención y el tratamiento del VIH y el SIDA en Uganda. OFICIAL MÉDICO [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: [https://elearning.idi.co.ug/pluginfile.php/5675/mod\\_page/content](https://elearning.idi.co.ug/pluginfile.php/5675/mod_page/content)
9. Gregson J, Tang M, Ndembu N, Hamers R, Rhee S, Marconi V, et al. Epidemiología global de la resistencia a los medicamentos después del fracaso de los regímenes de primera línea recomendados por la OMS para la infección por VIH-1 en adultos: un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico. Lancet Infect Dis [Internet]. 2016 [citado 2023 Feb 20]; 16:565–75. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00536-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00536-8/fulltext)



10. Aves T, Tambe J, Siemieniuk R, Mbuagbaw L. Antiretroviral resistance testing in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 2018. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517236/>.
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. 2021 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>.
12. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.
13. The WHO. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy (Pre-treatment HIV drug resistance) [Internet]. WHO; 2014 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112802/9789241507196\\_eng.pdf;jsessionid=AAC44A20E97B74CF7A52D52829125A02?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112802/9789241507196_eng.pdf;jsessionid=AAC44A20E97B74CF7A52D52829125A02?sequence=1).
14. Hirsch M, Günthard H, Schapiro J, Brun F, Clotet B, Hammer S, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 Infection: 2008 recommendations of an international AIDS Society–USA Panel. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 [citado 2023 Feb 20]; 47:266–85. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/cid/article/47/2/266/358371?login=false>
15. Bosa N, Ssemwanga D, Nsubuga R, Salazar J, Salazar M, Nanyonjo M, et al. Phylogeography of HIV-1 suggests that Ugandan fishing communities are a sink for, not a source of, virus from general populations. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado 2023 Feb 20]; 9. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355892/>.
16. Stanford HIV drug resistance database. Major HIV-1 Drug Resistance Mutations [Internet]. 2015 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
[https://hivdb.stanford.edu/pages/download/resistanceMutations\\_handout.pdf](https://hivdb.stanford.edu/pages/download/resistanceMutations_handout.pdf).
17. World Health Organization. WHO HIVResNet HIV drug resistance Laboratory Operational Framework Second Edition [Internet]. 2021 update. Geneva: World



- Health Organization; 2021 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343175>.
18. Agudelo L, Coral M, Galindo X, Mueses H, Galindo J. Resistencia a la terapia antirretroviral (TARGA) en pacientes VIH/SIDA en fracaso terapéutico. Acta Med Colomb [Internet]. diciembre de 2019 [citado 2023 Feb 20]; 44(4): 3-10. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-24482019000400003&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482019000400003&lng=en).
  19. Hidalgo C. Resistencia genotípica del vih-1 a los antirretrovirales inhibidores de la retrotranscriptasa, en pacientes sin exposición previa al tratamiento. Hospitales Eugenio Espejo y Enrique Garcés de la ciudad de Quito, periodo enero - marzo 2017. Tesis de maestría. Guayaquil: Universidad de Guayaquil [Internet]. 2017 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/27104/1/T-UG-POS-DP-MBM-084.pdf>
  20. Vásquez Y, Ilaraza J, Álvarez J, Ruiz N, Morales M, Gayoso G, et al. Resistencia primaria a terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Bol Venez Infectol [Internet]. 2015 [citado 2023 Feb 20]; 26(2):125-130. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/990/10-vasquez-i-125-130.pdf>
  21. Díaz H, Machado L, Martínez L, Ruiz N, Nibot C, Valdés N, et al. Comportamiento de la resistencia a drogas antirretrovirales en una consulta externa de La Habana durante el año 2012. Rev cubana med [Internet]. 2014 [citado 2023 Feb 20]; 53(4): 445-455. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232014000400008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000400008&lng=es).
  22. Mendizábal R, Girón A, Rodas J, Pinzón R, Romero M, Boror E, et al. Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico. Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2013 [citado 2023 Feb 20]; 30 (6): 630-637. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n6/art10.pdf>
  23. Guerrero K. Diversidad genética y resistencia molecular del VIH-1 que infecta a militares peruanos de Lima y Callao, 2015 – 2018. Tesis de pregrado. Lambayeque:



- Universidad Nacional Pedro Ruiz gallo [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
[https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/8687/Guerrero\\_Rodriguez\\_Jonathan\\_Jes%C3%BAAs\\_Kevin.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/8687/Guerrero_Rodriguez_Jonathan_Jes%C3%BAAs_Kevin.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
24. Yabar C. Eventos moleculares que afectan la evolución del Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en sujetos peruanos infectados, en Lima y Callao. Tesis de doctorado. Lima: Universidad Mayor de San Marcos [Internet]. 2017 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
[https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/7163/Yabar\\_vc.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/7163/Yabar_vc.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
25. Dedios M. Mutaciones de resistencia genotípica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana hospital Santa Rosa 2004 – 2015. Tesis de maestría. Lima: Universidad San Martín de Porres [Internet]. 2015 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
[https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/5658/dedios\\_ami.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/5658/dedios_ami.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
26. Agramonte J. Incidencia y factores de riesgo asociados a falla virológica al TARGA en pacientes con VIH/SIDA atendidos en el hospital Manuel Núñez Butrón de Puno periodo del 2016 al 2020. Tesis de pregrado. Puno: Universidad Nacional del Altiplano [Internet]. 2022 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en:  
<https://tesis.unap.edu.pe/browse?type=subject&value=Falla+virol%C3%B3gica>
27. Powell M, Benková K, Selinger P, Dogoši M, Kinkorová L I, Koutníková H, et al. Opportunistic Infections in HIV-Infected Patients Differ Strongly in Frequencies and Spectra between Patients with Low CD4+ Cell Counts Examined Postmortem and Compensated Patients Examined Antemortem Irrespective of the HAART Era. PLoS One [Internet]. 2016 [citado 2023 Feb 20]; 11(9): e0162704. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5017746/>
28. Javadi S, Menias C, Karbasian N, Shaaban A, Shah K, Osman A, et al. Neoplasias malignas e imitaciones relacionadas con el VIH: hallazgos y manejo de imágenes. Radiografías [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 38 (7):2051-2068. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339518/>
29. Faria N, Rambaut A, Suchard M, Baele G, Bedford T, Ward M, et al. La propagación temprana y la ignición epidémica del VIH-1 en poblaciones humanas. Ciencia



- [Internet]. 2014 [citado 2023 Feb 20]; 346 (6205): 56-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278604/>
30. Yoshimura K. Situación actual del VIH/SIDA en la era del TARGA. *J Infect Chemother* [Internet]. 2017 [citado 2023 Feb 20]; 23 (1):12-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825722/>
31. Mendo N, Mesa E, Neyra R, Berenguer L, Nieto G. Reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. *MEDISAN* [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 22(8): 674-682. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192018000800674&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000800674&lng=es).
32. Ospina S. Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Diagnosis of human immunodeficiency virus. Infectar.* [Internet]. 2006 [citado 2023 Feb 20]; 10(4): 273-278. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922006000400010&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922006000400010&lng=en).
33. Torruco U. La infección por el VIH y el SIDA, dos mundos aparte. *Rdo. fac. Medicina. (Méx.)* [Internet]. 2016 [citado 2023 Feb 20]; 59(1): 36-41. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422016000100036&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000100036&lng=es).
34. Panel sobre Directrices Antirretrovirales para Adultos y Adolescentes. Directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes que viven con el VIH. [Internet]. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. 2020. [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
35. Hermans L, Moorhouse M, Carmona S. Efecto de la viremia de bajo nivel del VIH-1 durante la terapia antirretroviral sobre los resultados del tratamiento en los programas de tratamiento sudafricanos guiados por la OMS: un estudio de cohortes multicéntrico. *Lancet Enfermedades infecciosas* [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 18 (2): 188–197. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/29158101/>
36. Dunn D, Green H, Loveday C. Un ensayo controlado aleatorizado del valor de las pruebas fenotípicas además de las pruebas genotípicas para la resistencia a los medicamentos del VIH: evaluación de los investigadores de ensayos de ensayos de



- resistencia (ERA). *Revista de síndromes de inmunodeficiencia adquirida* [Internet]. 2005 [citado 2023 Feb 20]; 38 (5):553–559. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/15793365/>
37. Koullias Y, Sax P, Fields N, Walensky R, Hyle E. ¿Deberíamos realizar pruebas de resistencia a la integrasa de referencia en pacientes recién diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana? *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América* [Internet]. 2017 [citado 2023 Feb 20]; 65 (8): 1274–1281. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/28605418/>
38. Liu T, Shafer R. Recursos web para la interpretación de la prueba de resistencia genotípica del VIH tipo 1. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América* [Internet]. 2006 [citado 2023 Feb 20]; 42 (11): 1608–1618. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/16652319/>
39. Camacho R VJ, Geretti AM, Van Laethem K, Paredes R, Vandamme AM. Algoritmo para el uso de datos de resistencia genotípica del VIH-1 (versión Rega v10.0.0) [Internet]. 2017 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <https://rega.kuleuven.be/cev/avd/software/rega-hiv1-rules-v10.pdf>
40. Zhang Y, Wilson TE, Adedimeji A, et al. El impacto del uso de sustancias en la adherencia a la terapia antirretroviral entre mujeres infectadas por el VIH en los Estados Unidos. *Comportamiento del SIDA* [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 22 (3):896–908. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/28560499/>
41. Custodio J, Yin X, Hepner M. Efecto de los alimentos sobre rilpivirina/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, un régimen antirretroviral de comprimido único para el tratamiento de la infección por VIH. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 [citado 2023 Feb 20]; 54 (4):378–385. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/24142299/>
42. Nachega J, Parienti J, Uthman O. Menor cantidad de pastillas y regímenes de tratamiento antirretroviral una vez al día para la infección por VIH: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América*



- [Internet]. 2014 [citado 2023 Feb 20]; 58 (9): 1297–1307. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/24457345/>
43. Ross L, Shortino D, Shaefer M. Cambios de 2000 a 2009 en la prevalencia de mutaciones asociadas a la resistencia a fármacos que contienen VIH-1 en pacientes infectados con VIH-1 que nunca habían recibido terapia antirretroviral en los Estados Unidos. *Retrovirus AIDS Res Hum* [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 34 (8): 672–679. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/29732898/>
44. Clutter D, Jordan M, Bertagnolio S, Shafer R. Pruebas de resistencia y farmacoresistencia del VIH-1. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2016 [citado 2023 Feb 20]; 46 :292–307. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/27587334/>
45. Porter D, Toma J, Tan Y. Resultados clínicos de pacientes con supresión virológica con mutaciones preexistentes de resistencia a fármacos del VIH-1 que cambiaron a rilpivirina/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato en el estudio SPIRIT. *Ensayos clínicos de VIH* [Internet]. 2016 [citado 2023 Feb 20]; 17(1):29–37. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/26899540/>
46. Stockdale A, Saunders M, Boyd M. Efectividad de la terapia antirretroviral de segunda línea basada en inhibidores de la proteasa/inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (t)idos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en el África subsahariana: una revisión sistemática y un metanálisis. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América* [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 66 (12): 1846–1857. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/29272346/>
47. Castagna A, Maggiolo F, Penco G. Dolutegravir en pacientes previamente tratados con antirretrovirales con VIH-1 resistente a raltegravir y/o elvitegravir: resultados a las 24 semanas del estudio de fase III VIKING-3. *J Infect Dis* [Internet]. 2014 [citado 2023 Feb 20]; 210 (3):354–362. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/24446523/>
48. Wijting I, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir como monoterapia de mantenimiento para el VIH (DOMONO): un ensayo aleatorizado de no inferioridad





- de fase 2. *Lancet VIH* [Internet]. 2017 [citado 2023 Feb 20]; 4 (12): e547–e554. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/29107562/>
49. Paton N, Kityo C, Hoppe A. Evaluación de regímenes antirretrovirales de segunda línea para la terapia del VIH en África. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [citado 2023 Feb 20]; 371 (3):234–247. Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida\\_Ene\\_2019.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf)
50. La Rosa A, Harrison L, Taiwo B. Raltegravir en la terapia antirretroviral de segunda línea en entornos con recursos limitados (SELECT): un estudio aleatorizado de no inferioridad de fase 3. *Lancet VIH* [Internet]. 2016 [citado 2023 Feb 20]; 3 (6): e247–258. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/27240787/>
51. Zash R, Makhema J, Shapiro R. Defectos del tubo neural con tratamiento con dolutegravir desde el momento de la concepción. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [citado 2023 Feb 20]; 379 (10): 979–981. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/30037297/>
52. Saag M, Gandhi R, Hoy J. Fármacos antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por VIH en adultos: recomendaciones de 2020 del panel de la Sociedad Internacional Antiviral-EE. UU. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]; 324(16):1651-1669. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/medicamentos-antirretrovirales-para-el-tratamiento-y-la-prevencion-de-la-infeccion-por-vih-en-adultos-48464>
53. Parkin N, Avila S, Bibby D, Brumme C, Eshleman S, Harrigan P, et al. Multi-Laboratory Comparison of Next-Generation to Sanger-Based Sequencing for HIV-1 Drug Resistance Genotyping. *Viruses* [Internet]. 2020 [citado 2023 Feb 20]; 12(7):694. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605062/>
54. Panel sobre pautas antirretrovirales para adultos y adolescentes. Directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes con VIH [Internet]. Departamento de Salud y Servicios Humanos [Internet]. 2021 [citado 2023 Feb 20]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>.
55. Gualtero S, Valderrama S, Quiroga C, Garzón J, Lowenstein E, Tamara R, et al. Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la



- práctica clínica. *Infectar*. [Internet]. 2019 [citado 2023 Feb 20]; 23 (suplemento 1): 106-128. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922019000500106&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922019000500106&lng=en).
56. Prieto T, Sariol P, Fonseca C, Resik S, Kouri V, Baldoquin W. Selección del tratamiento de rescate en pacientes con VIH-1: respuesta y supervivencia. *Acta méd. costarric* [Internet]. 2021 [citado 2023 Feb 20]; 63(3): 159-168. Disponible en:  
[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022021000300159&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022021000300159&lng=en).
57. Delgado R. Detección de mutaciones de resistencia en ADN proviral en infección por VIH-1. *Elsevier* [Internet]. 2013 [citado 2023 Feb 20]; 31(S1):35-39. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-deteccion-mutaciones-resistencia-adn-proviral-S0213005X13701125>



## CAPÍTULO VII ANEXOS.

### ANEXO 1

#### Ficha de recolección de datos:

**PATRONES DE MUTACION Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA  
GENOTÍPICA DEL VIH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO TARGA EN  
EL HOSPITAL MANUEL NUÑEZ BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015  
A 2022**

**Código: ..... Ficha No. ....**

#### 1. Fracaso virológico:

a) Si ( )

b) No ( )

#### 2. Edad: ..... años

#### 3. Sexo:

a) Masculino ( )

b) Femenino ( )

#### 4. Condición de la pareja:

a) Pareja estable ( )

b) Pareja casual ( )

#### 5. Procedencia:

a) Rural ( )

b) Urbana ( )

#### 6. Escolaridad:

a) Ninguna ( )

b) Primaria ( )



c) Secundaria ( )

d) Superior ( )

**7. Opción sexual:**

a) Heterosexual ( )

b) HSH ( )

c) Bisexual ( )

d) Lesbiana ( )

**8. Consumo de alcohol:**

a) Si ( )

b) No ( )

**9. Consumo de tabaco:**

a) Si ( )

b) No ( )

**10. Consumo de sustancias psicoactivas:**

a) Si ( )

b) No ( )

**11. Esquema de tratamiento:**

a) TDF + FTC + EFV ( )

b) TDF + 3TC + EFV ( )

c) AZT + 3TC + NVP ( )

d) AZT + 3TC + EFV ( )

e) TDF + FTC + DTG ( )

f) Otro: .....

**12. Modificación de TARGA:**

a) Si ( )



b) No ( )

**13. Efectos adversos al TARGA:**

a) Si ( ) Cuales? .....

b) No ( )

**14. Estadio de la enfermedad (OMS):**

a) Grupo I: Infección aguda ( )

b) Grupo II: Infección asintomática ( )

c) Grupo III: Linfadenopatía generalizada persistente ( )

**15. Interrupción al TARGA:**

a) Si ( ) tiempo: ..... meses

b) No ( )

**16. tiempo de fracaso virológico: ..... meses**

**17. Laboratorio:**

Examen	Inicio del tratamiento	A los 6 meses de iniciado tratamiento
Recuento de CD4 (Celulas/ml)		
Carga viral (Copias/ml)		

**18. Patrones de mutación:** (escribir las mutaciones presentes en el genotipo)



Mutaciones de resistencia ITRN	Mutación de resistencia TAM	M 41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E	
	Mutación de resistencia no TAM	M184V, K65R, (K70EG, L74VI, V75TM, Y115F)	
	Mutación de multiresistencia	T69 Ins, Q151M	
	Mutaciones secundarias	A62V, V75I, F77L, F116Y	
Mutaciones de resistencia ITRNN	Mutación de resistencia principales	K103N, Y181C/I, L100I, K101P, V106A, V106M, V108I, Y188 L/C/H, G190A, P225H	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 3	Y181I, Y181V	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 2.5	K101P, L100I, Y181C, M230L	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 1.5	E138A, V106I, G190S, V179	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 1.5	V90I, V179D, K101E, K101H, A98G, V179T, G190A	
	Puntaje ponderado total		≥4 menor respuesta,
		2.5-3.5 Respuesta Intermedia	
		0 -2 Respuesta máxima	
Inhibidor de proteasa	Mutaciones principales a inhibidores de la proteasa	D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, G48V/M, I50L/V, I54M/L, Q58E, T74P, V82A/F/T/S/L, N83D, I84V/A, N88S, L90M	
	Mutaciones secundarias a inhibidores de la proteasa	L24F/I, L33I, M36I/L/V, K43T, F53L/Y, I54L/V/T/A/S, I62V, L63P, I64L/M/V, H69K/R, A71V/I/T/L, G73C/S/T, T74S, L76V, V77I, N88D, N89I/M/V	



### DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo MILAGROS ELIZABETH RUIZ AGUILAR,  
identificado con DNI 40919637 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

MEDICINA INTERNA

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

"FACTORES DE MUTACION Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA GENOTIPICA  
DEL VIH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO TARGA EN EL HOSPITAL MANUEL  
NUÑEZ BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2022"

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 24 de MARZO del 2023

FIRMA (obligatoria)



Huella



### AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo MILAGROS ELIZABETH RUIZ AGUILAR,  
identificado con DNI 40919637 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

MEDICINA INTERNA

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

“FACTORES DE MUTACIÓN Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA  
GENOTÍPICA DEL VIH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO TARGA EN EL HOSPITAL  
MANUEL NUÑEZ BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2022”

para la obtención de  Grado,  Título Profesional o  Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los “Contenidos”) que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 24 de MARZO del 2023

  
FIRMA (obligatoria)



Huella