



Estudio descriptivo de la resistencia genotípica del vih a antirretrovirales en niños y adolescentes infectados con vih/sida

Descriptive study of HIV genotypic resistance to antiretrovirals in children and adolescents infected with HIV/AIDS

Estudo descritivo da resistência genotípica do HIV aos antirretrovirais em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS

Shirley Tatiana Calderón Anchundia ^I
shirleycalderon28@hotmail.es
<https://orcid.org/0009-0007-4106-8369>

Jairo José Ponce López ^{II}
jairop_2013@hotmail.es
<https://orcid.org/0009-0006-0324-2111>

Alicia Valentina Pillasagua López ^{III}
alicia_valentina@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-6557-6684>

Luisa Lisbeth Meza Valdez ^{IV}
luisilismezav@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-5802-1666>

Correspondencia: shirleycalderon28@hotmail.es

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de octubre de 2023 * **Aceptado:** 18 de noviembre de 2023 * **Publicado:** 20 de diciembre de 2023

- I. Médica Cirujana, Investigador Independiente, Guayaquil, Ecuador.
- II. Médico, Investigador Independiente, Guayaquil, Ecuador.
- III. Médico, Investigador Independiente, Guayaquil, Ecuador.
- IV. Medica Cirujana, Investigador Independiente, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

La resistencia a antirretrovirales constituye un factor de fracaso terapéutico importante en el manejo clínico del paciente infectado por VIH. Se han descrito dos tipos de pruebas de laboratorio que permiten determinar si un paciente bajo terapia antirretroviral ha desarrollado cepas del VIH resistentes: las pruebas genotípicas. Se sospecha de resistencia farmacológica cuando los niveles de carga viral aumentan (0,5 log), o permanecen detectables en mediciones repetidas. Las pruebas genotípicas detectan la presencia de mutaciones en el genoma del VIH asociadas a resistencia a antirretrovirales. No existe una pauta sobre la interpretación de los resultados obtenidos de estas pruebas analíticas. La realización de análisis de resistencia como herramienta molecular de avanzada, aunado al análisis de la carga viral que constituye un importante aporte en el manejo y control del paciente infectado por VIH.

Palabras Clave: VIH; ensayos de resistencia; drogas antirretrovirales; mutaciones; genotipificación.

Abstract

Resistance to antiretrovirals constitutes an important factor in therapeutic failure in the clinical management of HIV-infected patients. Two types of laboratory tests have been described that allow determining whether a patient on antiretroviral therapy has developed resistant strains of HIV: genotypic tests. Drug resistance is suspected when viral load levels increase (0.5 log), or remain detectable in repeated measurements. Genotypic tests detect the presence of mutations in the HIV genome associated with antiretroviral resistance. There is no guideline on the interpretation of the results obtained from these analytical tests. The performance of resistance analysis as an advanced molecular tool, combined with the analysis of the viral load, which constitutes an important contribution to the management and control of patients infected with HIV.

Keywords: HIV; resistance tests; antiretroviral drugs; mutations; genotyping.

Resumo

A resistência aos antirretrovirais constitui um fator importante de falha terapêutica no manejo clínico de pacientes infectados pelo HIV. Foram descritos dois tipos de testes laboratoriais que permitem determinar se um paciente em terapia antirretroviral desenvolveu cepas resistentes de

HIV: os testes genotípicos. Suspeita-se de resistência aos medicamentos quando os níveis de carga viral aumentam (0,5 log) ou permanecem detectáveis em medições repetidas. Os testes genotípicos detectam a presença de mutações no genoma do HIV associadas à resistência antirretroviral. Não há orientação sobre a interpretação dos resultados obtidos nesses testes analíticos. A realização da análise de resistência como ferramenta molecular avançada, aliada à análise da carga viral, constitui um importante contributo para a gestão e controlo de pacientes infectados pelo VIH.

Palavras-chave: HIV; testes de resistência; medicamentos antirretrovirais; mutações; genotipagem.

Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha diseminado a prácticamente todo el mundo, alcanzando una magnitud que la ha colocado como una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto. De acuerdo a las estimaciones de la organización de las naciones unidas para la prevención del VIH/sida, hay un alto índice de personas infectadas por VIH en todo el mundo.

A nivel mundial la epidemia del VIH se ha convertido en un problema de salud pública complejo, con repercusiones en otros niveles como el social, ético, económico y político. En quienes la transmisión perinatal es la principal vía de adquisición de la infección. El VIH tiene una gran capacidad de adaptación a los cambios introducidos en su medio natural gracias a que la transcriptasa reversa carece de actividad de exonucleasa incrementándose la posibilidad de incorporar al genoma nucleótidos equivocados con el consecuente aumento en la tasa de mutaciones que generan cambios en las proteínas virales que son blanco de los ARV.

Además, las proteínas funcionales y estructurales poseen una notable plasticidad funcional y el virus tiene una alta tasa de replicación que permite generar hasta 1 O 10 viriones cada día. Estas características generan viriones capaces de sobrevivir en un ambiente hostil de presión farmacológica seleccionando cepas con mutaciones que le proporcionan resistencia no solo a los medicamentos actualmente usados sino también a las futuras moléculas. comprometiendo así el éxito de la terapia ARV. Paolucci S, (2021).

Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias. Clavel F, (2019). La aparición de mutaciones de resistencia es una

consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) Hirsch MS, (2017).

DESARROLLO

La resistencia del VIH a los ARV

Se define como cualquier mutación que produce un cambio en la estructura viral asociado con un cambio en la concentración mínima inhibitoria MIC50, que permita la replicación viral en presencia de tratamiento. Shafer RW, (2017). Se sabe que el desarrollo de resistencia se relaciona con progresión de la enfermedad y es causa de falla en más del 75% de los casos, como consecuencia de múltiples fenómenos como la falta de adherencia al tratamiento, problemas de absorción y otros factores farmacocinéticos Onusida/oms (2017).

Debido a que la enzima transcriptasa reversa es defectuosa, origina durante la copia del material genético, múltiples mutaciones (cambios puntuales de nucleótidos que provocan modificaciones de aminoácidos) entre las que se encuentran algunas relacionadas con resistencia (Clavel F, 2019).

Resistencia a drogas antirretrovirales

El tratamiento con fármacos antirretrovirales se ha dirigido a la reducción de la carga viral del VIH en plasma por debajo de los niveles de detección, limitando así la posibilidad de selección de variantes resistentes del virus al tratamiento farmacológico y retrasando el comienzo del fracaso terapéutico. Sin embargo, a pesar de que en la actualidad disponemos de fármacos altamente eficaces, un número importante de los pacientes bajo terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden presentar fracaso terapéutico evidenciado por cargas virales detectables en plasma (fracaso virológico), falla inmunológica (disminución o aumento no satisfactorio de recuento de células CD4+) y/o un fracaso clínico: cuando se produce una progresión de la infección por el VIH, definida por la aparición de enfermedades oportunistas (Richman D, 2018).

Los factores que permiten explicar la existencia de este fracaso son múltiples: una adherencia insuficiente al tratamiento (principal factor de fracaso terapéutico); baja absorción de alguna de las drogas; inadecuada potencia y estructura de los medicamentos pertenecientes al régimen seleccionado; farmacocinética variable (forma en que el medicamento se absorbe, se distribuye, se descompone y se elimina del cuerpo) y finalmente, la resistencia a antirretrovirales continúa siendo uno de los factores de fracaso terapéutico de importancia fundamental en el manejo clínico del paciente infectado por VIH.

En general, la evolución viral tiende a seleccionar virus que tienen una ventaja en su replicación en un medio ambiente determinado. En un individuo recientemente infectado, sin tratamiento, serán seleccionadas aquellas cepas que replican con mayor eficiencia a nivel celular, o bien aquellas cepas virales capaces de evadir la respuesta inmunitaria del organismo. Cuando los fármacos antirretrovirales son administrados en dosis subóptimas emergen cepas resistentes a drogas bajo presión selectiva de la terapia antirretroviral, particularmente cuando la supresión viral es incompleta.

Existen diversas causas que permiten explicar una supresión viral incompleta: potencia insuficiente, niveles de drogas inadecuados, adherencia inadecuada y resistencia pre-existente. Cada droga parece seleccionar mutaciones específicas de resistencia, lo cual resulta en una disminución en la sensibilidad a la droga. Sin embargo, se ha descrito una intensa reacción cruzada entre drogas de una misma clase, de manera que una mutación determinada puede asociarse a resistencia a uno o más fármacos pertenecientes a inhibidores de proteasa (IP), por ejemplo, o bien a inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR), o a inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR)

Dado que alguna de las mutaciones en el genoma del VIH puede surgir bajo la presión selectiva de los fármacos, actualmente este agente viral posee la capacidad de desarrollar resistencia frente a los antirretrovirales disponibles en presencia del tratamiento. Esto es lo que se conoce como resistencia secundaria. En contraste, la resistencia primaria se refiere a la pérdida de susceptibilidad a los antirretrovirales ocasionada por la transmisión de virus resistentes en la infección aguda, ocurrida en pacientes que nunca han sido sometidos a tratamiento (Richman D, 2018).

El uso extendido de fármacos antirretrovirales ha traído como consecuencia la selección de cepas virales resistentes en una proporción significativa de individuos bajo tratamiento, lo cual representa un serio problema para su manejo clínico y permite la transmisión de estas variantes a otras personas. Esto representa un importante problema de salud pública en regiones donde las drogas antirretrovirales han sido ampliamente usadas por varios años. En Estados Unidos se han reportado cepas VIH-1 resistentes a drogas en infección aguda alrededor de un siete por ciento frente a los inhibidores no nucleosídicos y diez por ciento frente a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (Erice A, 2019).

Mutaciones asociadas a resistencia en pacientes con vih

Se han descrito dos tipos de mutaciones: primarias y secundarias. Las mutaciones primarias constituyen cambios en el genoma que dan lugar a alteraciones en el sitio activo de la enzima, afectando la afinidad de ésta por su sustrato. Por lo general, este tipo de mutaciones se selecciona en la etapa temprana del tratamiento antirretroviral y surgen en virtud de la presión selectiva ejercida por el fármaco, como mecanismo de evasión frente a la actividad inhibitoria de la droga. En contraste, las mutaciones secundarias surgen posteriormente a la aparición de las mutaciones primarias, con la finalidad de restaurar la alteración en la actividad cinética que la enzima había sufrido por la mutación primaria. De esta manera, las mutaciones secundarias por sí mismas presentan un efecto reducido o nulo frente a la magnitud de la resistencia a la terapia antirretroviral. Así mismo, pueden incrementar la replicación viral, incrementando la adaptación o fitness (Condra JH, 2018).

La barrera genética se define como el número de mutaciones requeridas para reducir la actividad de la droga antiviral y puede clasificarse en:

Baja: caracterizada por la pérdida de actividad antiviral debido a la aparición o selección de una mutación simple. Es relativamente fácil pasarla para que el virus se sobreponga.

Alta: se refiere a la pérdida de actividad antiviral después de la aparición o selección de múltiples mutaciones. La trascendencia a nivel clínico del fenómeno de resistencia a los fármacos antirretrovirales es importante ya que cada fracaso terapéutico por esta causa, limita las opciones posteriores de tratamiento, tanto en el número de antirretrovirales que podemos usar como en la calidad de respuesta obtenida a la terapia (Condra JH, 2018).

Métodos de laboratorio para determinación de resistencia a drogas antirretrovirales

En general, se debe sospechar la presencia de resistencia farmacológica cuando los niveles de carga viral empiezan a aumentar (0,5 log), o si se hacen detectables en mediciones repetidas cuando previamente eran indetectables. Actualmente, las pruebas de resistencia han alcanzado un desarrollo tecnológico suficiente como para ser introducidas en la práctica clínica. Se han descrito dos tipos de pruebas de laboratorio que permiten determinar si una persona con antecedentes de uso de antirretrovirales ha desarrollado cepas virales farmacológicamente resistentes: las pruebas fenotípicas y las pruebas genotípicas (Paolucci S, 2020).

Es importante destacar que antes de tomar la muestra para una prueba de detección de resistencia se requiere estar seguro de que el paciente continúa bajo el tratamiento que supuestamente ha

fracasado. Algunos autores recomiendan que el plazo máximo transcurrido entre el cese del tratamiento y la detección de resistencias no supere los quince días, pues el rápido recambio de la población viral conduciría a un predominio de cepas virales salvajes que daría lugar a falsos negativos en la determinación de resistencias. Además, se requiere de un umbral de carga viral mínimo para garantizar la obtención de resultados fiables, establecido generalmente en mil copias de ARNviral por mililitro (Condra JH, 2018).

La Sociedad Internacional de SIDA de Estados Unidos (IAS/USA) recomienda el uso del genotipado en pacientes seropositivos para el VIH con fracaso del primer tratamiento o de varios tratamientos, y para mujeres embarazadas seropositivas

Estas mutaciones que se presentan incluso antes de usar un medicamento y en caso de resistencia transmitida, se relaciona con la pobre respuesta a los fármacos y, en general, confiere resistencia contra varios medicamentos de un mismo grupo (resistencia cruzada}. Las mutaciones que confieren resistencia genotípica se clasifican en: Mutación primaria. Son el resultado de cambios en el genoma viral que codifican resistencia. en general de alto grado, y que normalmente son las primeras que se seleccionan.

Mutación secundaria. Son aquellas que suelen seleccionarse tras las primarias si persiste una presión selectiva (tratamiento subóptimo), y en general aumentan el grado de resistencia. Conasida. El SIDA en cifras (2017).

Mutación polimórfica es la que ocurre frecuentemente en virus no expuestos a ARV y no generan resistencia a medicamentos. Desde el punto de vista epidemiológico, no confundir con resistencia genotípica, existe resistencia primaria y secundaria. La primaria es inherente a la transmisión de cepas resistentes de un individuo a otro, es decir es la resistencia en un paciente que aún no ha recibido tratamiento ARV. Mientras que la resistencia secundaria aparece en la población viral de un paciente como consecuencia de la presión selectiva ejercida por la exposición a fármacos ARV (Condra JH, 2018).

La determinación de las mutaciones de resistencia ha logrado diseñar pruebas para conocer el estado de las variantes genéticas de personas infectadas, logrando un manejo terapéutico dirigido, con el fin de asegurar mayor éxito. La determinación de resistencia genotípica del VIH es de gran valor diagnóstico en diferentes escenarios clínicos, incluyendo desde el monitoreo de resistencia a fármacos previo al inicio de terapia ARV hasta el momento de la falla terapéutica. La información sobre los patrones de resistencia y resistencia cruzada entre los diferentes ARV es de importancia

trascendental para decisiones de cómo combinar los fármacos para alcanzar un efecto antiviral óptimo. Los estudios de resistencia a ARV son de especial interés en lactantes infectados por el VIH, ya que la presión que las drogas ejercen en la selección de mutantes virales puede generar la transmisión vertical de múltiples cepas resistentes (Weinstein MC, 2019).

De acuerdo a datos obtenidos en adultos en Francia y estados unidos, cerca del 80% de los pacientes tienen cepas de virus resistentes a cuando menos un fármaco ARV. Existen pocos estudios sobre emergencia de resistencia en niños, disponibles en cohortes de tamaño limitado. Aunque nunca en comparación, el fracaso del tratamiento virológico inicialmente parece ser más frecuente en niños que en adultos por las siguientes razones:

- 1) La adherencia a los fármacos ARV parece ser más difícil como resultado de presentaciones líquidas de mal sabor,
- 2) Diferencias farmacocinéticas pueden resultar en niveles sub-óptimos de fármacos ARV,
- 3) Mayor porcentaje de replicación viral ocurre en la infección perinatal y los fármacos ARV no puede suprimir completamente la CV durante los primeros años de vida,
- 4) La respuesta antiviral de lactantes es menos eficiente en el primer año de vida,
- 5) El riesgo de transmisión vertical de virus resistentes ocurre durante la profilaxis ARV para evitar la transmisión del VIH-1 de madre a niño.

El conocimiento del impacto de las mutaciones de resistencia sobre la respuesta subsecuente a la terapia ARV es de gran importancia en la optimización de los esquemas de tratamiento, especialmente en el grupo pediátrico. Los pocos estudios publicados sobre el tema de la mutagénesis del VIH en los niños no abordan la cuestión principal sobre la medida en que las mutaciones del VIH-1 impactan parámetros clínicos, virológicos e inmunológicos de la enfermedad por el VIH en los niños infectados. Malhotra A, (2017}.

Estudios previos, han demostrado que la falla al tratamiento ARV y la progresión clínica en niños infectados por el VIH se asocia con una alta frecuencia de mutaciones primarias en el gen de la transcriptasa reversa (Englund JA, 2019). De la experiencia obtenida en adultos se sabe que los esquemas de rescate en pacientes con experiencia previa a ARV tienen mejor resultado virológico cuando se estructuran a partir de una prueba de genotipo que cuando se estructuran a partir de la historia de uso previo de ARV (Clevenbergh P, 2020), sin embargo, el uso del genotipo no ha sido bien estudiado en la población pediátrica. Las diferencias más sobresalientes a reconocer en niños comparados con adultos incluyen un mayor pico de CV durante el primer año de vida y la presencia

de complicaciones únicas de la enfermedad, no observadas en adultos, tales como falla en el crecimiento y retraso motor y cognitivo graves. Por otro lado, la terapia ARV en pediatría está relativamente limitada debido a la ausencia de presentaciones apropiadas a la edad y de eficacia y seguridad en la información farmacocinética (Cohen N, 2022).

factores que repercuten de manera evidente en el apego

Diversas publicaciones han demostrado la importancia de la viremia basal en pacientes que inician un tratamiento de rescate sugiriendo que en los que presentan cifras de CV elevadas es especialmente importante diseñar combinaciones de fármacos de potencia elevada y alta barrera genética. El número de mutaciones en el gen de la TR son variables predictoras de la evolución virológica en pacientes con multi fracaso, lo que apoya de forma indirecta la utilidad de los estudios de resistencia genotípica incluso en estos pacientes (Riera-Jaume M, 2018).

De los escasos reportes en la literatura mundial en relación a resistencia en el grupo pediátrico, se tiene la siguiente experiencia: (Delaugerre 2017). Reportó a partir del primer estudio transversal en estimar la prevalencia de resistencia a fármacos antirretrovirales realizado en el Hospital Necker de París, Francia durante el periodo 2001 - 2003, en una población de 119 pacientes pediátricos con edad media de 12 años, que la prevalencia de resistencia a ARV fue similar (80%) a la reportada en la literatura en pacientes adultos infectados con VIH - 1, a la vez de determinar que la resistencia no fue asociada con origen geográfico, sub tipo de VIH-1 y estadio del CDC y se asoció en forma independiente con carga viral baja, número de IP en el pasado y género (Muller J, 2021)

La infección por VIH/sida en pediatría y en adultos actualmente es considerada como una enfermedad crónica y tratable como resultado del tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA). Sin embargo, cada día nos enfrentamos más frecuentemente a las complicaciones derivadas del mismo, por lo que cada vez es más importante adoptar un enfoque estratégico a largo plazo para terapia ARV inicial y subsecuente, partiendo del hecho de que el desarrollo de resistencia a los medicamentos puede afectar considerablemente las opciones terapéuticas en los niños; además puede convertirse en el determinante de éxito de nuevos medicamentos dada la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo grupo antiviral.

La principal forma de evitarla es disminuyendo o evitando la replicación viral con esquemas potentes usados adecuadamente. Las cepas virales resistentes a ARV representan un reto para el clínico en cuanto a la elección de esquemas de rescate para los pacientes. La evaluación de resistencia genotípica está emergiendo como el estándar en la atención del paciente infectado por

VIH con falla terapéutica y cada vez con más frecuencia se emplean en pacientes vírgenes a tratamiento, como resultado de los hallazgos de cepas resistentes de transmisión vertical, para así personalizar el tratamiento y mejorar la calidad de este en el paciente.

Pruebas genotípicas

Las pruebas genotípicas se basan en el análisis de la estructura genética viral, obtenida de aislados del VIH de muestras de plasma y por tanto detectan la presencia de mutaciones en el genoma asociadas a resistencia a drogas antirretrovirales (Englund JA, 2019). Existen tres pruebas genotípicas comerciales: la secuenciación y dos técnicas basadas en la hibridación. En las técnicas de hibridación sólo se detecta determinado número de mutaciones de significación conocida. En el caso de LIPA, se trata de una técnica de hibridación en fase reversa post-PCR que utiliza como soporte tiras de nitrocelulosa con sondas de oligonucleótidos específicos inmovilizadas en líneas paralelas. Estas sondas son complementarias a la secuencia genómica con cambios o mutaciones conocidas que confieren resistencia a los fármacos antirretrovirales. La amplificación de la muestra se realiza con cebadores biotinilados que luego de la hibridación permitirán que el amplicón-híbrido reaccione con un conjugado compuesto por estreptavidina-fosfatasa alcalina. Luego de añadir el sustrato de la enzima se producirá un precipitado marrón-púrpura en las posiciones correspondientes a las líneas paralelas de las sondas inmovilizadas. En cuanto a la hibridación en microarrays o GenChip, ésta utiliza como soporte. Esta técnica permite identificar el nucleótido presente en cada posición de la secuencia a analizar.

La secuenciación se considera el método de referencia de las pruebas de genotipificación, (Baxter JD, 2020). Las modernas técnicas de secuenciación derivan del método de Sanger, según el cual se procede a la síntesis de pequeños fragmentos genómicos a partir de la hebra de ADN molde con la incorporación de nucleótidos hasta que de forma aleatoria se incorpora un nucleótido terminador y cesa la síntesis, de manera que se sintetizan hebras de ADN de longitud variable. Esta metodología detecta todas las mutaciones presentes en las regiones del genoma del VIH que codifican para la transcriptasa reversa y la proteasa viral, indispensables para la replicación y supervivencia del virus en el individuo infectado. Estas dos regiones genéticas codifican las proteínas enzimáticas que constituyen los principales blancos del tratamiento antirretroviral. El desarrollo de resistencia a estos fármacos se asocia a mutaciones en estas regiones de codificación (Malhotra A 2017).

El ensayo de genotipado Trugene HIV-1 de la Bayer HealthCare permite la determinación de mutaciones de resistencia a antirretrovirales a través de la secuenciación de aislados genómicos

provenientes de viriones plasmáticos, (Clevenbergh P, 2020). De acuerdo con el fundamento del ensayo, las mutaciones que confieren resistencia a los antirretrovirales se detectan, secuenciando mediante la reacción de clip o reacción de secuenciación, un producto amplificado de TR-PCR (transcripción reversa reacción en cadena de la polimerasa), utilizando cebadores específicos del VIH-1 marcados con fluorocromos diferentes. Luego, las reacciones de secuenciación Clip son separadas mediante electroforesis en un gel de poliacrilamida y se detecta la cantidad de luz y la longitud de onda cuando un haz láser excita el colorante fluorescente unido a cada fragmento de ADN. Una vez obtenida la secuencia génica del VIH a partir de la muestra sanguínea del paciente, ésta se compara con la secuencia de referencia del virus natural o salvaje mediante un programa informático acoplado al secuenciador. Para la realización de este análisis de alta complejidad se requiere de un personal científico experto en biología molecular debidamente certificado para la realización de la prueba.

Una evaluación genotípica de resistencia puede llevarse a término en 1-2 semanas. Los resultados se reportan como una lista de las mutaciones detectadas para los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa reversa, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa y los inhibidores de proteasa. La mayoría de los reportes incluye una interpretación de posible resistencia o resistencia a drogas conferidas por estas mutaciones.

La tipificación de ácidos nucleicos a través de pruebas de genotipificación, tiene un enorme potencial para proveer información sobre la progresión de la enfermedad en el individuo y orientar a los médicos en la selección de la terapia antiviral adecuada para cada paciente, que reduzca el riesgo de mutación del virus y su consecuente resistencia viral.

La incorporación selectiva de las técnicas genotípicas a la práctica asistencial tiene interés al orientarse a optimizar e individualizar el tratamiento en cada paciente, permitiendo además conocer la epidemiología molecular de las cepas de VIH resistentes y el mejor uso del arsenal terapéutico disponible, e intentar disminuir el riesgo de aparición de resistencias potencialmente transmisibles. La epidemia de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un problema de salud pública complejo en la actualidad y su impacto se refleja en la vida social y económica a nivel mundial. De acuerdo a las estimaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la prevención del VIH/SIDA a finales del año 2007, el número de personas infectadas por VIH en todo el mundo era de 33.2 millones, de los

cuales 2.5 millones son menores de 15 años y más del 90% se concentra en países con los mayores niveles de pobreza (Zambia, Mozambique, Haití, Guatemala).

Esta infección es causada por una partícula viral de 80 a 120nm, cuyo genoma consta de una cadena de RNA, pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus capaz de producir una amplia variedad de manifestaciones clínicas como el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); en México la epidemia del VIH se ha convertido en un problema de Salud Pública con repercusiones a nivel social, ético, económico y político.

Se han reportado casos acumulados de personas con SIDA, de los cuales 2,786 (2.4%) son menores de 15 años de edad, en quienes la transmisión perinatal es la principal vía de adquisición de la infección. Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias.

La aparición de mutaciones que provocan resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA). La resistencia del VIH a los ARV se define como cualquier mutación que produce un cambio en la estructura viral asociado con un cambio en la concentración mínima inhibitoria MIC50, que permita la replicación viral en presencia de tratamiento. Se sabe que el desarrollo de resistencia se relaciona con progresión de la enfermedad y es causa de falla en más del 75% de los casos en la población de adultos, como consecuencia de falta de adherencia al tratamiento, problemas de absorción y otros factores farmacocinéticos.

Esta información no está bien definida en la población pediátrica en la cual se han desarrollado diversos estudios que debido tanto a problemas en el diseño, tamaño de muestra y factibilidad no se han podido identificar los factores de riesgo para desarrollar resistencia en estos pacientes, solo se han logrado reportes de la prevalencia de resistencia a ARV del 80% similar a la reportada en pacientes adultos infectados con VIH-1, en los cuales reportaron ausencia de asociación con origen geográfico, sub-tipo de VIH1, estadio del CDC pero si de forma independiente con carga viral baja, número de IP en el pasado y género; por lo que es necesario primero conocer la frecuencia de resistencia del VIH-1 a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica en nuestros pacientes, para así posteriormente poder realizar estudios prospectivos donde se analice la asociación de las mutaciones con el cuadro clínico.

En un estudio preliminar realizado en clínicas en la ciudad de México, en el que incluimos un grupo de pacientes pediátricos con VIH, observamos resistencia secundaria para cada uno de los tres grupos de medicamentos del 50% no se detectó resistencia primaria.

Estos resultados dan la pauta de la necesidad de ampliar los escasos conocimientos en ésta área, que nos permitan conocer la frecuencia de resistencia a antirretrovirales en la población pediátrica mexicana logrando a partir de dichos resultados construir nuevas líneas de investigación con diseños prospectivos para analizar la asociación de resistencia con factores clínicos, virológicos e inmunológicos y así establecer tratamientos dirigidos en pacientes con falla a tratamiento así como el inicio de un esquema de acuerdo a la presencia de resistencia para los pacientes de reciente diagnóstico.

La infección por VIH/SIDA en pediatría y en adultos actualmente es considerada como una enfermedad crónica y tratable como resultado del Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA); Sin embargo, cada día nos enfrentamos con más frecuencia a las complicaciones derivadas del mismo, por lo que cada vez es más importante adoptar un enfoque estratégico a largo plazo para terapia ARV inicial y subsecuente, partiendo del hecho de que el desarrollo de resistencia a los medicamentos puede afectar considerablemente las opciones terapéuticas en los niños; además de convertirse en el determinante de éxito de nuevos medicamentos dada la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo grupo antiviral.

La principal forma de evitarla es disminuyendo la replicación viral con esquemas potentes usados adecuadamente y con un apego > del 80%. Las cepas virales resistentes a ARV representan un reto para el clínico en cuanto a la elección de esquemas de rescate para los pacientes, por lo que la evaluación de resistencia genotípica está emergiendo como el estándar en la atención del paciente infectado con VIH con falla terapéutica y cada vez con más frecuencia se emplean en pacientes vírgenes a tratamiento, como resultado de los hallazgos de cepas resistentes de transmisión vertical. Bajo este escenario es necesario determinar la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica del VIH-1 en los niños mexicanos. Este precedente sería sin lugar a dudas una herramienta de gran valor para todos los niños que actualmente reciben tratamiento y los que están por iniciar el mismo al optimizar los esquemas de tratamiento para lograr detener la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida a los niños mexicanos portadores del VIH-1.

Conclusión

Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias. La aparición de mutaciones de resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA).

La determinación de resistencia genotípica del VIH es de gran valor diagnóstico en diferentes escenarios clínicos, incluyendo desde el monitoreo de resistencia a fármacos previo al inicio de terapia ARV hasta el momento de la falla terapéutica. La información sobre los patrones de resistencia y resistencia cruzada entre los diferentes ARV es de importancia trascendental para decisiones de cómo combinar los fármacos para alcanzar un efecto antiviral óptimo. Los estudios de resistencia a ARV son de especial interés en lactantes infectados por el VIH, ya que la presión que las drogas ejercen en la selección de mutantes virales puede generar la transmisión vertical de múltiples cepas resistentes.

La resistencia a ARV referida por este estudio, es secundaria en su totalidad, lo que representa una condición favorable para los pacientes infectados por transmisión perinatal, al disminuir la posibilidad de adquirir cepas de VIH-1 resistentes. Es necesario determinar la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica del VIH-1 en los niños mexicanos. Este precedente serio sin lugar a dudas una herramienta de gran valor para todos los niños que actualmente reciben tratamiento y los que están por iniciar el mismo al optimizar los esquemas de tratamiento para lograr detener la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida a los niños mexicanos portadores del VIH-1.

Referencias

- Onusida/oms 2017. Aids epidemic update: december 2017. www.unaids.org
- Conasida. El SIDA en cifras 2017. Panorama epidemiológico del VI H en México. www.salud.gob.mx/conasida
- Paolucci S, Baldanti S, Maserati R, Castelli F, Suter f, Maggiolo F, et al. Quantification of the impact of hiv-1 reverse transcriptase protease mutations on the efficacy of rescue haart. *Antiviral Res*, 2020; 45: 101-114.
- Rousseau MN, Vergne L, Montes B, Peeters M, Reynes J, Delaporte E, et al. Patterns of resistance mutations to antiretroviral drugs in extensively treated HIV-1 patients with failure of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2021; 26: 34-36.
- Bowen A, Palasanthiran P. Sohon A. Gobal challenges in the development and delivery of pediatric antiretrovirals. *Drug discovery today* 2018 june; 13: 530-535.
- Clavel F, Hance A. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2019; 350:1023-35.
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet 8, Conway B, KuritOzkes D, a Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance tresting in adults infected with human inmmunodeficiency virus type 1: 2013 recommendations of an international A IOS society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:113-28.
- Shafer RW, Rhee SY, Pillay D, Miller V, Sandstrom P, Schapiro JM, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS* 2017; 21: 215-223.
- Soto LE. Res istencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a medicamentos antirretrovirales. *Enf Infec y Microbio!* 1999; 19 (2): 64-71.
- Richman D. The implication of drug resistance for strategies of combination antiviral chemotherapy. *Antiviral Res* 2018; 29 (1): 31-33.
- Clavel F, Hance AJ . Medical progress: HIV drug resistance. *N Eng J Med* 2019; 350: 1023-35.
- Erice A, Moreno S, Gatell JM. Resistencia del VI H a los fármacos antirretrovirales. *Antares* , Barcelona, 2019; 35-56.
- Condra JH. Resisting resistance. *Ann Intern Med* 2018; 128: 951 -954.
- Malhotra A, Gaur S, Whitley-Williams P, Loomis A, Petrova A. Protease inhibitor associated mutations compromise the efficacy of therapy in human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infected pediatric patients: a cross-sectional study. *Al DS Res and Ther* julio 2017; 4-15.

- Englund JA, Raskino C, Vavro C, Palumbo P, Ross LI, McKinney R, Nikolic-Djokic D, Colgrove RC, Baker CJ. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 152 team. Mutations linked to drug resistance, human immunodeficiency virus type 1 biologic phenotype and their associations with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 23:15-22. 24
- Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2020; 14: f83-93.
- Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, et al. Persisting long-term benefit of genotyping guided treatment for HIV-infected patients failing HAART: the viradapt study 2 week 48 follow-up. *Antivir Ther* 2020; 5:65-75.
- Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2017; 336: 440-50.
- Cohen N, Oram R, Elsen C, Englund J. Response to changes in antiretroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2022; 21 :647-53.
- Delauguerre C, Warzawski J, Chaix ML, Veber F, Macassa E, et al. Prevalence and risk factors associated with antiretroviral resistance in HIV-1 infected children. *J Med Virol*, 2017; 79: 1261-1269.
- Riera-Jaume M, Peñaranda-Vera M, Ribas-Bianco M, Murillas-Angoiti J, et al. Utilización en la práctica clínica de los test de resistencia genotípica al VIH-1. Factores predictivos de mala evolución virológica en tratamientos de rescate. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 24(4): 225-31.
- Muller J, Leech S, Oshea, et al. Antiretroviral drug resistance among HIV-1 infected children failing treatment. *J Medical Virology*, 2022; 68: 299-304.
- Linde R, Funk MB, Shuster T, Wintergertz U, et al. Low incidence of genotypic and phenotypic resistance in pediatric HIV-infected patients of long term first-line antiretroviral triple therapy. *Aids*, 2021; 15: 1077-1079.
- Lolekha R, et al. Resistance to dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with HIV clade CRF01_AG. *Clin Infect Dis*, 2015; 40: 309- 312.

- Servais J, Hainaut M, Schmitz V, Maes P, Fransen K, et al. Resistance testing in children changing human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Pediatr Infect Dis J*, 2022; 21 : 214-220.
- Chaix ML, Rouet F, Kouakoussui KA, Laguide R, et al. Genotypic human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in highly active antiretroviral therapy treated children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Pediatr Infect Dis*, 2015; 24 (12): 1072-6.
- Ibe S, Hotta N, Takeo U, Tawada Y, Mamiya N, Yamanaka K, et al. Prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in therapy naïve patients and usefulness of genotyping testing. *Microbiol Immunol*, 2013; 47: 499-505.
- Machado ES, Lambert JS, Watson DC, Alonso AO, de Cunha SM, Nogueira SA, et al. Genotypic resistance and HIV-1 subtype in Brazilian children on dual and triple combination therapy. *J Clin Virol*, 2019; 30 (1): 24-31 .
- Chakraborty R, Smith C, Duong T, et al. HIV-1 drug resistance in HIV-1 infected children in the United Kingdom from 1998 to 2019. *Pediatr Infect Dis*, 2008; 27(5).
- Larrú Martínez B, de José MI, Bellón JM, Gurbindo MD, León JA, Ciria L, Ramos JT, Mellado MJ , Pocheville J, Jiménez J, Muñoz-Fernández MA. Prevalence of resistance to antiretroviral drugs in Spain, 2017; 67(2):104-8. 25
- Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, Guarleri J, García MK, Giraudi V, Ayala SG, Salomón H. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther*. 2017;12(7): 1133-7.