

Universidad Autónoma de Baja California



**PREVALENCIA DE RESISTENCIA PRIMARIA A
ANTIRRETROVIRALES EN CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA**

Trabajo terminal

Qué para obtener el diploma en la especialidad de:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Cristina Gómez Gutiérrez

**Director y Asesor de Tesis
DR. SAMUEL NAVARRO ÁLVAREZ**

Mexicali, Baja California

Febrero del 2014

DEDICATORIA

Esta tesis que marca el inicio de mi vida como especialista en medicina interna se la dedico a mi familia, amigos y profesores que siempre me apoyaron y acompañaron en este camino que elegí hace 11 años.

A mi madre por ser ejemplo de amor, en mi formación y educación como persona, por la paciencia que tuvo para enseñarme, por todos los momentos que vivimos juntas en esta etapa, por su apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias de opiniones. Por todas esas noches que se desveló conmigo, que no hacía ruido para que yo pudiera trabajar y solo estaba pendiente de lo que necesitara, por brindarme su amor y creer en mí en todo momento.

A mi padre que estuvo presente durante mi formación, que confió en mis capacidades y me apoyó con espíritu alentador, contribuyendo incondicionalmente a lograr las metas y objetivos propuestos, y por hacerme ver que sin importar el camino que elija siempre estará conmigo.

A mi hermano, mi mejor amigo, confidente y compañero de juegos, de platicas, de risas, de viajes y de toda la vida, que desde que tengo recuerdos siempre me ha acompañado, y apoyado en los mejores y peores momentos, que sabe todo de mí y que me quiere y acepta como soy.

A toda mi familia en especial a mi tía Enriqueta, mi tía Paz y mi primo Luis, quienes con su apoyo incondicional, paciencia y amor me ayudaron durante todos estos años.

A mis amigos, que muchos ya son mi familia, que me han acompañado en este camino, con los cuales he vivido momentos felices y tristes, que les debo en gran parte mi forma de pensar y actuar, que fueron y siguen siendo parte muy importante en mi vida y siempre los llevo en mi corazón, a Junuen, Avy, Jonathan, Gaby, Claudio, Rocio, Cynthia, Monse y a dos grandes seres humanos, amigos y lideres a Alex y Sandra Hoyos.

Y a mis profesores por confiar en mí, por toda la enseñanza y la paciencia, Dr. Gerardo Sela, Dr. Guillermo Estolano, Dr. Clemente Zúñiga, Dr. Eduardo Vázquez, al Dr. Ornelas quien a través de estos 4 años nos mostro que la perseverancia y dedicación son claves para lograr nuestros

objetivos, pero sobre todo al Dr. Samuel Navarro por apoyarme hasta el final y porque sin su ayuda no se habría logrado este trabajo.

Pero sobre todo quiero agradecer a Dios por permitirme cumplir mis anhelos y por que sus planes son mejores que los míos.

“Los planes bien pensados y el arduo trabajo llevan a la prosperidad...” Proverbios 21:5

ÍNDICE

1. DEDICATORIA.....	2
2. INTRODUCCIÓN	5
3. MARCO TEÓRICO.....	6
4. JUSTIFICACIÓN.....	20
5. OBJETIVO.....	21
6. METODOLOGÍA.....	21
7. RESULTADOS.....	25
8. CONCLUSIONES.....	31
9. BIBLIOGRAFIA.....	32

I. INTRODUCCIÓN

La epidemia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha cobrado gran relevancia mundial, siendo declarada, en junio de 2001, una “emergencia de seguridad mundial”, por la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (1).

La pandemia ha crecido invariablemente desde el primer caso descrito hace ya 30 años, con 25 millones de individuos fallecidos desde 1981. Actualmente, más de 40 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus. En el año 2007 hubo 5 millones de nuevas infecciones y se estima que 3 millones de personas murieron por causas asociadas a la infección VIH/SIDA, representando la cuarta causa de muerte en el mundo. Se estiman 14.000 nuevos casos al día, de los cuales, 95% ocurre en países en vías de desarrollo (2).

La terapia antirretroviral altamente activa (TAR) ha cambiado la historia natural de la infección VIH/SIDA, al retardar la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los individuos infectados(3).

Uno de los principales problemas en la actualidad es el fracaso terapéutico y, dentro de éste, el aumento de resistencia a drogas antirretrovirales. Este problema se origina por la asociación de las características propias del virus (variabilidad genética, latencia y reactivación, adaptación a puertas de entrada, infección de reservorios), junto a una inadecuada supresión viral (adherencia, farmacocinética) y uso de monoterapia y biterapia previos. La menor susceptibilidad del virus a las drogas está asociada a mutaciones en los genes que codifican para las enzimas transcriptasa reversa y proteasa viral. La resistencia viral que aparece bajo la presión de las drogas antirretrovirales en una persona en tratamiento, se ha denominado resistencia secundaria. La resistencia primaria se observa en los pacientes vírgenes a tratamiento como resultado de la transmisión de virus resistente.

La prevención, caracterización y manejo clínico de la resistencia viral determinaron el rápido desarrollo de nuevas tecnologías para su estudio. Hoy se dispone de dos metodologías diferentes de aproximación a la resistencia del virus a las drogas: los ensayos de resistencia genotípicos y fenotípicos. Las pruebas de genotípicos detectan mutaciones en el genoma viral asociadas a la aparición de resistencia, mientras que las pruebas de fenotípicos miden la concentración de fármaco necesaria para poder inhibir la replicación viral *in vitro*. Este tipo de pruebas ayudan a realizar terapéutica dirigida con mejoría de respuesta, menor complicaciones y mejoría de supervivencia de los pacientes (4-6).

II. MARCO TEÓRICO

Virus de inmunodeficiencia adquirida

El VIH es un virus perteneciente a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*. Se han identificado dos formas genéticamente diferentes: VIH-1 y VIH-2, pero compartiendo algunos antígenos que son diferenciados por técnicas específicas (7-9).

Desde el punto de vista morfológico es un virión esférico de 100 – 200 nm de diámetro, con una nucleocápside electrondensa en forma de cono, rodeada de una bicapa lipídica que proviene de la membrana de la célula huésped, donde se insertan proteínas virales constituidas por moléculas de glicoproteína 120 (gp 120) unida no covalentemente a una proteína que integra la membrana, la glicoproteína 41 (gp 41)(10-12).

La nucleocápside encierra dos copias de ARN y tres enzimas virales (proteasa, transcriptasa reversa e integrasa) fundamentales para el ciclo biológico del virus. Este ARN está constituido por 3 genes estructurales (gag, pol y env) y por otros genes (tat, rev, vif, nef, vpr y vpu) encargados de la regulación de la síntesis y replicación viral (13).

Los genes gag, pol y env codifican proteínas precursoras que serán divididas por la acción de la proteasa formando proteínas estructurales. Sobre esta proteasa actúan fármacos muy efectivos, que inhiben la acción de esta enzima impidiendo formar las proteínas estructurales virales (inhibidores de proteasa) (14).

La infección se inicia cuando una partícula viral completa toma contacto con una célula con receptor CD4, uniéndose fuertemente a éste a través de la gp 120. Actualmente se sabe que es necesaria la presencia de otros correceptores, receptores para quemoquinas (CXCR-4, CCR-5), para mediar la fusión del virus a las células. Dentro de los nuevos fármacos antiretrovirales, se encuentran los inhibidores de fusión y los inhibidores de unión a los receptores de quemoquinas. Durante el ciclo viral, en el citoplasma celular, la enzima transcriptasa reversa convierte el ARN viral en ADN copia para que luego se pueda integrar al genoma de la célula huésped. También sobre esta enzima actúan varios fármacos inhibiendo la función de retrotranscripción (inhibidores de la transcriptasa reversa) (15-18).

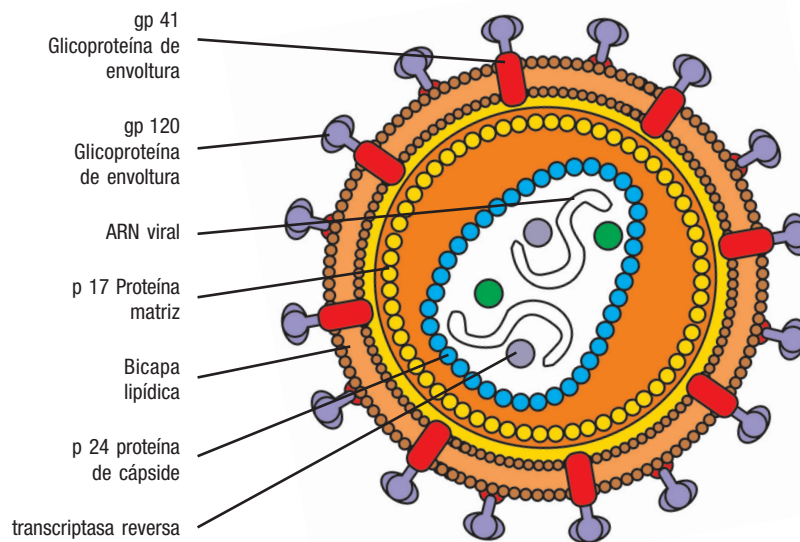


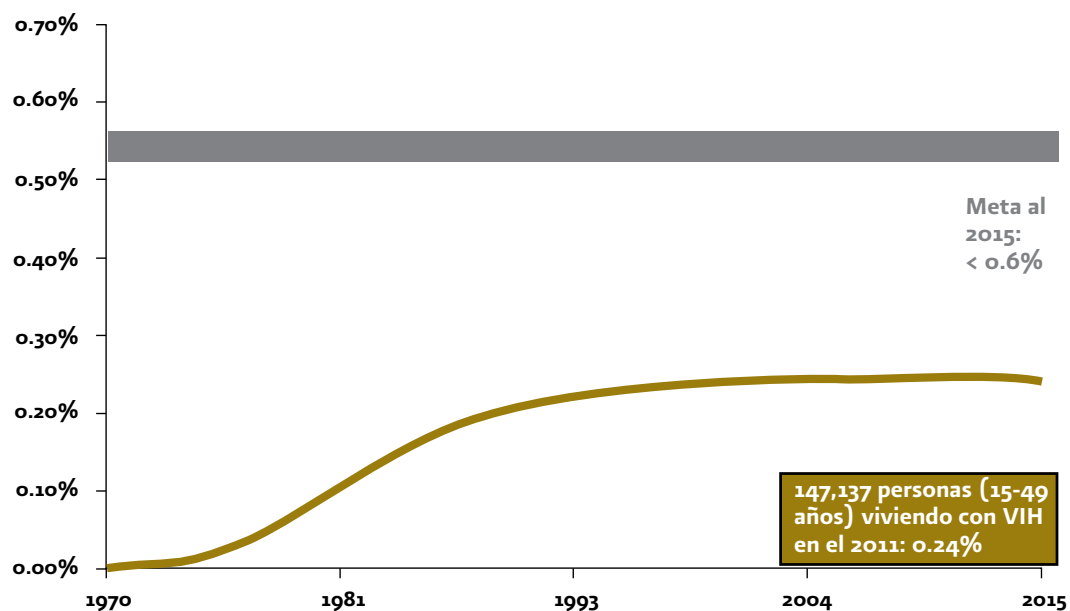
Figura 1.- Virus de inmunodeficiencia humana. Original de Grupo de Trabajo para la Elaboración de un Consenso de Guías de Práctica Clínica en VIH /SIDA 2007 WHO.

Epidemiología

En México se cuenta con un Registro Nacional casos SIDA en el cual se tiene la información de los casos de SIDA que se han diagnosticado y registrado en las diferentes instituciones de salud. Al 30 de septiembre de 2011 se habían diagnosticado y registrado 151,614 casos acumulados de SIDA, de los cuales 123,706 (82%) eran hombres y 26,900 (18%) mujeres); y

se habían registrado 36,714 casos acumulados de VIH, de los cuales 26,697 (72.8%) eran hombres y 10,017 (27.2%) mujeres. Del total de los casos registrados de SIDA en el país, el 44% se encuentran en el Distrito Federal (24,198), Estado de México (16,686), Veracruz (13,958) y Jalisco (11,323), siendo estas las entidades Federativas con más casos registrados. Mientras por el contrario, Zacatecas, Baja California Sur, Colima y Aguascalientes, representan 2.3% de todos los casos de SIDA reportados hasta la fecha. Por otra parte, del 1 de enero de 2011 al 30 de septiembre de 2011 se habían registrado 2,846 casos nuevos de SIDA y 3,083 casos nuevos de VIH. La razón hombre/mujer de casos de SIDA es en 2011 de 4.5 a uno (promedio global del país), es decir, 4.5 hombres con SIDA por cada mujer. Mientras que para los casos de VIH la razón es de 3.4 hombres por cada mujer. La epidemiología por estados es la siguiente: El Distrito Federal es el estado con la mayor razón hombre/mujer de casos registrados de SIDA, 8 hombres por cada mujer, seguido por Nuevo León con una razón de 7.4 hombres por una mujer; y finalmente Guanajuato con una razón de 5.1 hombres por una mujer (19-25).

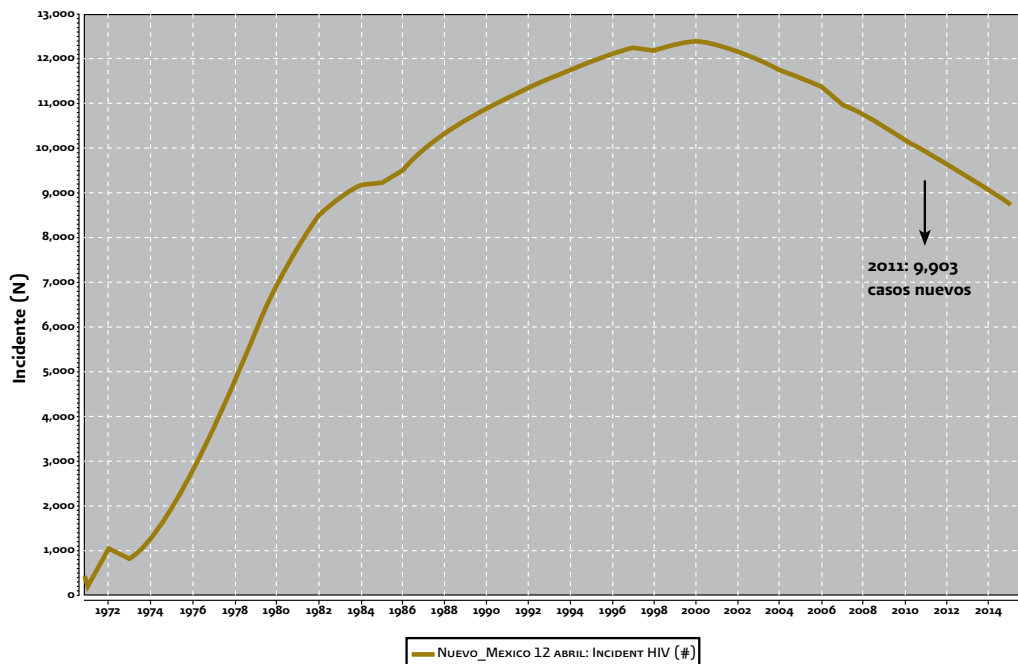
Gráfica 1. Prevalencia del VIH en México en adultos (15-49 años)



FUENTE: ESTIMACIONES DEL ONUSIDA Y CENSIDA PARA 2011, SPECTRUM v4.47 (2012)

En nuestro país la principal vía de transmisión del VIH es la vía sexual; y tenemos una epidemia concentrada en hombres que tienen sexo con hombres, personas que realizan trabajo sexual y personas que usan drogas inyectables. El 32% de los casos registrados de SIDA en hombres refieren una categoría de transmisión por relaciones sexuales homosexuales y el 22% bisexuales. El 41% indica la vía heterosexual (considerar que podría estar sobre reportado dado que muchos hombres no se asumen homosexuales aunque tengan sexo con otros hombres). El 1% por uso de drogas inyectables y otro 1% por transmisión vertical. Por otra parte, el 86.6% de los casos registrados de SIDA en mujeres refieren una categoría de transmisión por relaciones sexuales heterosexuales. El 5.8% indica la vía de transmisión vertical y el 0.67% por uso de drogas inyectables. El registro de mortalidad oficial es manejado en México por el INEGI. A la par, la Secretaría de Salud cuenta con el Sistema Estadístico y Epidemiológico de las Defunciones (SEED). Sin embargo las cifras definitivas de mortalidad son las reportadas por el INEGI cuyo dato más reciente corresponde al año 2009 debido a que este indicador se reporta con dos años de anterioridad para asegurar cifras que no estén sujetas a posible subregistro. Para el año 2009 la mortalidad nacional asociada al SIDA con base a las cifras del INEGI corresponde a una tasa de 4.8 por cien mil. En hombres la mortalidad era de 7.8 hombres por cien mil, mientras que en mujeres de 1.8 por cien mil (26-28).

Gráfica 2. Incidencia: casos nuevos VIH



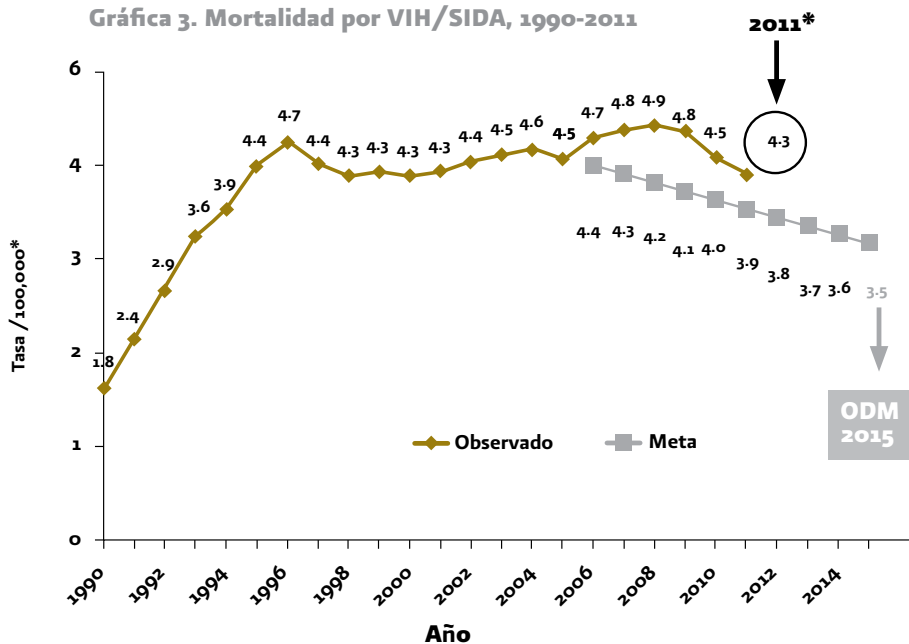
FUENTE: ESTIMACIONES DEL ONUSIDA Y CENSIDA PARA 2011, SPECTRUM v4.47 (2012)

En cuanto a las tasas de mortalidad desagregadas por estado, los Estados que registraban mayor número de defunciones eran Tabasco con 10.6 defunciones por cien mil, Veracruz con 10.2 defunciones por cien mil, Baja California con 8.7 defunciones por cien mil, Quintana Roo con 8.0 defunciones por cien mil y Colima con 7.7 defunciones por cien mil (29)

Datos de mortalidad del SEED preliminares del 2010 nos indican una tasa de mortalidad nacional por factores asociados al SIDA de 4.2 defunciones por cien mil, lo anterior representa un avance importante en la reducción de la mortalidad. Estos datos del SEED indican que para 2010 y 2011, Veracruz, Tabasco y Baja California siguen siendo las entidades con mayor mortalidad asociada al SIDA(30)

Existen diferentes estudios en Europa y Estado Unidos de América que han mostrado entre 10% al 20% de resistencias primarias (31-34).

Gráfica 3. Mortalidad por VIH/SIDA, 1990-2011



FUENTE: INEGI-SS. BASES DE MORTALIDAD 1998-2012. CIFRAS DEFINITIVAS.
 SS/DGEPI. BASES DE MORTALIDAD 2011. CIFRAS PRELIMINARES.
 SS/DCIS. PROYECCIONES DE LA POBLACIÓN DE MÉXICO CONTEO 2005 1990-2012, CONAPO, VERSIÓN 2006.
 TASAS POR 100,000

Factores de riesgo y forma de transmisión

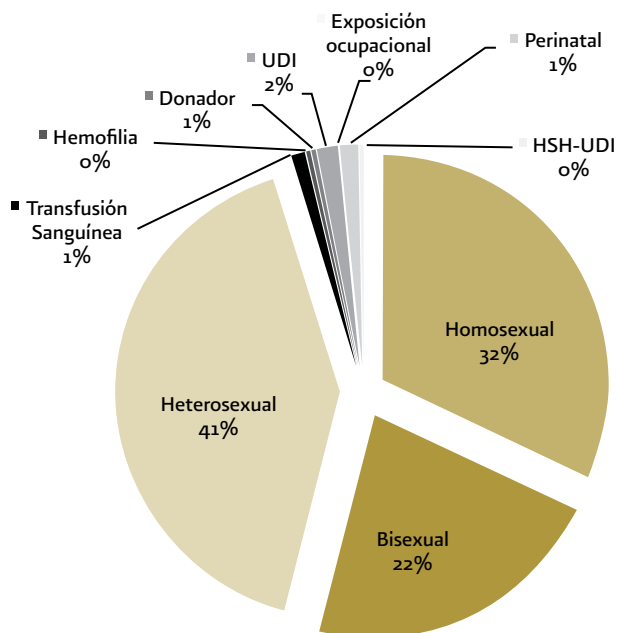
Las infecciones por VIH se transmiten debido a comportamientos predominantemente sexuales de riesgo en nuestro país, aunque pueden existir otros factores que pudieran poner en contexto de riesgo y vulnerabilidad a las personas ante una posible infección por VIH, como podría ser el uso de drogas inyectables, la violencia sexual, falta de atención prenatal y durante el parto en mujeres embarazadas; y recientemente, se está estudiando a nivel mundial la asociación que el alcoholismo y la adicción a otras drogas tiene con el riesgo de contraer el VIH (35).

Contacto sexual

La transmisión sexual continua siendo la principal forma de contagio en el mundo, en lugares como África, el Caribe y Sur América, la transmisión es principalmente en personas que mantienen relaciones heterosexuales, en tanto en Europa y Norte América la transmisión sigue siendo mayor en hombres homosexuales. Datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT, 2012) indican que 84.6% de los hombres de la población general de 15 a 49 años entrevistada tenían una vida sexual activa, mientras que el 81.6% de las mujeres reportó estar activa sexualmente. La población masculina comprendida en el rango de edades de entre 25 a 49 años

tiene reportes de vida sexual activa en porcentajes mayores al 95%; y en el caso de las mujeres de este mismo grupo de edad entre 91% y 98% son activas sexualmente. Destaca el hecho de que poco más del 40% de los hombres y de 30% de las mujeres entre 15 y 19 años ya documentan tener relaciones sexuales, cifras que si bien indican que son el grupo con menor actividad, no son nada despreciables; y contrastan con que en jóvenes de esas edades son los hombres quienes tienen mayor vida sexual que las mujeres (16-40).

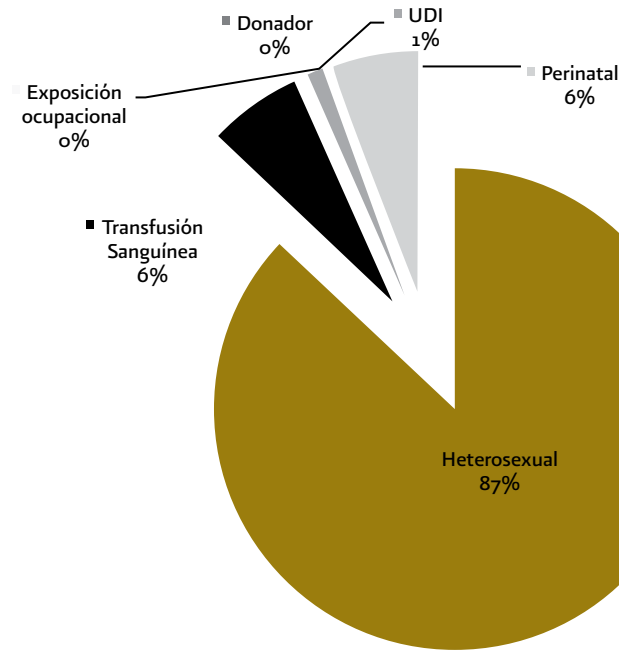
Gráfica 11. Categorías de transmisión en casos acumulados de SIDA en hombres (1983 a Septiembre 2012)



FUENTE: SS/DGE. REGISTRO NACIONAL DE CASOS DE SIDA. DATOS AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 2012
PROCESÓ: SS/CENSIDA/DIO

En cuanto al tipo de encuentro sexual, el sexo anal receptivo es considerado el que presenta el mayor riesgo de transmisión, correspondiendo al 0,3%. Esta mayor prevalencia es consecuencia de la mayor fragilidad de la mucosa anal, lo que genera inoculación directa del virus al torrente sanguíneo secundario al trauma de la mucosa anal que es generado durante la relación sexual. Por otro lado el sexo vaginal receptivo presenta informes que muestran un riesgo de 0,2%, el riesgo de transmisión mujer a hombre a través del sexo vaginal es del 0,1% y finalmente, el sexo oral se considera con bajo riesgo de transmisión, a pesar de que no existen datos exactos ha habido casos aislados descritos. Aún así dadas las características de éste es poco probable que a través de ésta vía pueda generarse el contagio del VIH (41-47)

Gráfica 12. Categorías de transmisión en casos acumulados de SIDA en mujeres (1983 a Septiembre 2012)



FUENTE: SS/DGE. REGISTRO NACIONAL DE CASOS DE SIDA. DATOS AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 2012
 PROCESÓ: SS/CENSIDA/DIO

Transmisión perinatal

En los últimos años el número de mujeres infectadas con VIH ha venido en aumento, es así como en 1988 el porcentaje de mujeres con SIDA era del 8% del total de infectados, en el 2006 aumento al 26% y en el 2009 llegó al 47% casi igualando a la de los hombres. Lamentablemente, este fenómeno de feminización de la epidemia genera un impacto directo en el número de niños infectados. Mundialmente un estimado de 420.000 niños son infectados por el VIH cada año y 9/10 casos ocurre en África Sub-sahariana, lo cual es muy preocupante (48).

El riesgo de transmisión transplacentario es del 5%-6% representando el 30% de la transmisión vertical; intraparto el riesgo aumenta de un 13%-18%, mecanismo que constituye un 60% de la transmisión vertical y finalmente por medio de la lactancia materna, se genera el 10% de la transmisión vertical, representando un riesgo del 12%-14% (20,21). En la mayoría de los casos y mientras sea posible, se debe suspender la lactancia materna para disminuir el riesgo de infección al lactante (49).

La tasa de transmisión vertical antes de la implementación de la terapia antirretroviral (TAR) era del 13%-40%. En los últimos años, gracias a la generalización del uso de la TAR en el

embarazo, la cesárea electiva en la semana 38 y la suspensión de la lactancia materna han logrado disminuir el número de niños contagiados por el VIH a través de la transmisión vertical, ya que con estas medidas se logra disminuir el riesgo de transmisión al 1% (50).

Accidente laboral biológico

El grupo que se ve expuesto a este tipo de accidentes, corresponde a trabajadores de la salud que se contagian por medio de contacto con material corto-punzante proveniente de pacientes infectados con el VIH. Varios estudios han determinado que el riesgo promedio de seroconversión luego de una herida percutánea a través de una aguja con sangre infectada con VIH es del 0,8% y el riesgo de transmisión por contacto de fluidos con mucosas o con piel discontinua es del 0,09% (51-60)

Uso compartido de jeringas por usuarios de drogas intravenosas (UDI)

El uso de drogas intravenosas ha sido un factor de riesgo muy importante desde el inicio de la epidemia del SIDA, pero en los últimos años ha cobrado más importancia. Alrededor de 20 países han tenido reportes de prevalencias de VIH mayores al 20% en UDI, entre éstos países se encuentra Rusia, Ucrania, Italia, Países Bajos, Portugal, España, India, China, Argentina, Brasil, Uruguay, Puerto Rico, Estados Unidos, y Canadá (61-67).

La droga más comúnmente utilizada por este método es la heroína, siendo el mayor mercado en Europa Occidental; cerca de la mitad es consumida en Italia y en Francia (68).

En México, el diagnóstico situacional para UDI del Proyecto del Fondo Mundial, publicado en 2012, reporta que en Hermosillo 72% de los UDI utilizaron equipo estéril en la última inyección y 25% declaró no haberlo utilizado. En Ciudad Juárez, 56.3% declararon haber utilizado equipo estéril y 43.7% refirió no haberlo utilizado estéril. En la ciudad de Tijuana 19.8% de los UDI declararon haber usado equipo de inyección estéril y un 80.2% no lo utilizó (69-70).

Sintomatología

Al cabo de unas semanas de la infección se presenta una enfermedad leve similar a la mononucleosis, que se caracteriza por la presencia de fiebre, faringoamigdalitis, malestar general y linfadenopatía cervical, que persisten durante una o dos semanas. Después de este tiempo, los síntomas desaparecen por completo y las personas infectadas permanecen asintomáticas durante

años (5-15 años en promedio). Posteriormente se presentan síntomas inespecíficos, como linfadenopatía, anorexia, fiebre y sudores nocturnos. Es frecuente la presencia de enfermedades oportunistas, como el herpes zóster, la candidiasis orofaríngea o vulvovaginal, etc. Finalmente aparece diarrea crónica, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, diferentes tipos de displasias (como el sarcoma de Kaposi o el linfoma de Burkitt), retinitis por citomegalovirus (CMV), otras micobacteriosis, síndrome de desgaste y encefalopatía por VIH. La severidad de las infecciones oportunistas generalmente se correlaciona con la disfunción del sistema inmune (71-76).

Los pacientes infectados se pueden clasificar en diferentes categorías clínicas con base en sus niveles de linfocitos CD4 y las manifestaciones clínicas asociadas. La categoría A incluye individuos seropositivos asintomáticos, la categoría B incluye individuos con infecciones oportunistas y la categoría C, así como los A3 y B3 son casos de SIDA (77).

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por VIH se hace mediante métodos indirectos determinando la presencia de anticuerpos anti-VIH por inmunoanálisis enzimático (EIA) o mediante pruebas rápidas. En menores de 18 meses de edad se utilizan métodos directos como el cultivo viral y la amplificación del genoma viral por PCR. El algoritmo diagnóstico puede involucrar la utilización secuencial o simultánea de pruebas. Los algoritmos utilizados en las pruebas de EIA son casi siempre secuenciales, mientras que los algoritmos utilizados en pruebas rápidas pueden ser de ambos tipos. Cuando se utilizan pruebas en secuencia, si el resultado de la primera prueba de anticuerpos es negativa, la prueba se informará como negativa. Si el resultado es positivo la muestra es analizada con una segunda prueba usando antígenos y/o plataforma diferentes a la primera prueba. Una segunda prueba con resultado positivo, o repetidamente reactivo, se considera que indica un resultado positivo verdadero en poblaciones con prevalencia de VIH de 5% o más. En poblaciones con prevalencia de VIH de 1% o menos es más probable la aparición de falsos positivos por lo que se requiere la utilización de una tercera prueba para confirmar un resultado repetidamente positivo. El uso de pruebas en paralelo se recomiendan sólo cuando se utiliza sangre completa obtenida por punción digital y no cuando se utiliza sangre venosa. Se corren simultáneamente dos pruebas basadas en diferentes antígenos/plataforma. Los resultados concordantes negativos o positivos son considerados verdaderos negativos y verdaderos positivos, respectivamente. Cuando dos pruebas (en secuencia o en paralelo) exhiben resultados diferentes (una es reactiva y la otra no es reactiva) el resultado se describe como discordante. En ausencia de

factores de riesgo y datos clínicos de infección por VIH, el resultado se considera indeterminado. Se debe repetir la prueba cada tres meses. Al cabo de doce meses, un resultado repetidamente discordante se considera negativo. Un resultado discordante en personas con factores de riesgo puede ocurrir durante el periodo de seroconversión o en estadios muy avanzados de la infección. En el primer caso, la repetición de las pruebas cada tres meses definirá el diagnóstico de infección. En el caso de inmunodeficiencia en estadios avanzados, el conteo de CD4 y la carga viral confirmarán el diagnóstico de SIDA a pesar de obtenerse resultado de serología discordante (78-80).

El diagnóstico clínico de infección por VIH se rige por los siguientes criterios: Se considera una persona sero positiva a VIH, aquella que presente dos resultados de pruebas de tamizaje, de anticuerpos positivos y prueba suplementaria positiva, incluyendo personas asintomáticas que nieguen prácticas de riesgo. En el caso de presentar dos resultados de pruebas de tamizaje reactiva pero prueba suplementaria indeterminada, se considera como posiblemente infectado, se recomienda repetir la prueba de laboratorio tres meses después (81).

Tratamiento

El desarrollo de la terapia antiretroviral (TARV) altamente activa ha sido de gran relevancia en cambiar la historia natural de la infección por VIH/ SIDA. La terapia actual ha reducido en forma significativa la morbi-mortalidad asociada a la infección por VIH, llevando la carga viral (CV) a niveles indetectables y restaurando secundariamente el sistema inmune, evidenciado por el aumento del recuento de linfocitos T CD4 (+); asimismo, como efecto indirecto, la TARV puede disminuir la transmisión del VIH (82).

Hay varios factores involucrados en el éxito de la TARV en pacientes con infección por VIH. Uno de los principales inconvenientes asociados a falla virológica, además de las toxicidades, es la resistencia a los fármacos antiretrovirales (ARVs). En diversos estudios poblacionales, entre 30 y 63% de los pacientes fallan al año de haber iniciado tratamiento. La resistencia es un problema no sólo en pacientes con falla virológica, sino también en pacientes naïve (vírgenes a tratamiento) debido a transmisión de virus resistentes. Comprender la resistencia es la clave para enfocar una TARV óptima (83).

La resistencia a ARVs está definida por la aparición de mutaciones, principalmente sobre el gen *pol*, en específico a nivel de la transcriptasa reversa (TR) y de la proteasa viral. Estas

mutaciones, determinan una reducción en la susceptibilidad de la cepa viral del paciente a los fármacos, comparado con la cepa salvaje sin mutaciones (84).

Las clases de ARVs con las que se cuenta en la actualidad son: Inhibidores análogos de nucleósidos de la TR (INTR), Inhibidores no análogos de nucleósidos de la TR (INNTR), Inhibidores de la proteasa (IP), Inhibidores de entrada y Inhibidores de la integrasa (IIN) (85).

La TARV de primera línea, se basa en la utilización de las tres primeras clases de fármacos como *triterapia*, habitualmente dos INTR más un INNTR, o bien dos INTR más un IP. Los estudios de genotipificación detectan la presencia de mutaciones relacionadas con resistencia en el genoma viral. Se basan en la amplificación génica, mediante la reacción de polimerasa en cadena (RPC), de las regiones del gen *pol*, cuya secuencia nucleotídica es posteriormente analizada. Los estudios de fenotipificación, por su parte, miden la inhibición de la replicación viral o de la actividad enzimática de la TR y de la proteasa viral, a diferentes concentraciones de fármacos específicos. Estas técnicas son más costosas y más complejas de realizar que los estudios genotípicos. Un gran grupo de expertos internacionales ha demostrado que la máxima utilidad de los estudios de resistencia está en la elección de una nueva terapia frente a fracaso virológico o respuesta virológica subóptima. La mayoría de las recomendaciones de los estudios de genotipificación concuerda en indicar su uso frente a fracaso virológico, respuesta virológica sub-óptima, mujeres embarazadas con los mismos criterios anteriores, accidentes laborales, y primoinfección, dependiendo de la epidemiología local, principalmente indicada en países con niveles de resistencia primaria o transmitida > 5 a 10% (86-88).

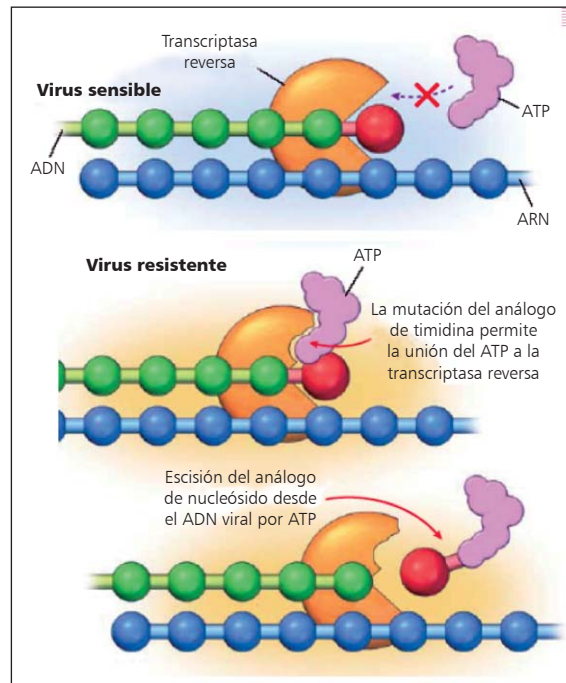


Figura 2.- Mecanismo de resistencia a INTR por pirofosforólisis o hidrólisis dependiente de ATP (adaptado de Clavel F, et al. HIV drug resistance. N Engl J Med, 2004; 350 (10): 1023-35).

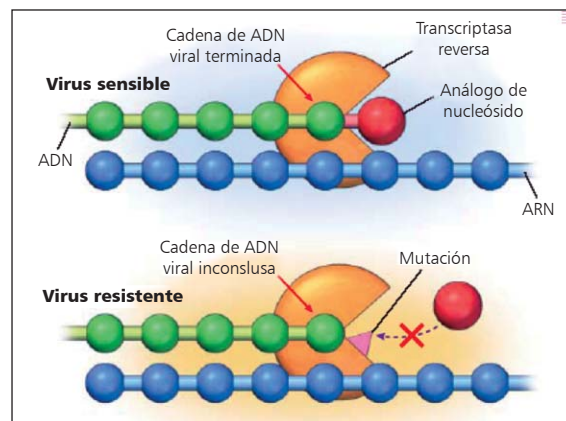


Figura 3.- Mecanismo de resistencia a INTR por inhibición estérica (adaptado de Clavel F, et al. HIV drug resistance. N Engl J Med 2004; 350 (10): 1023-35).

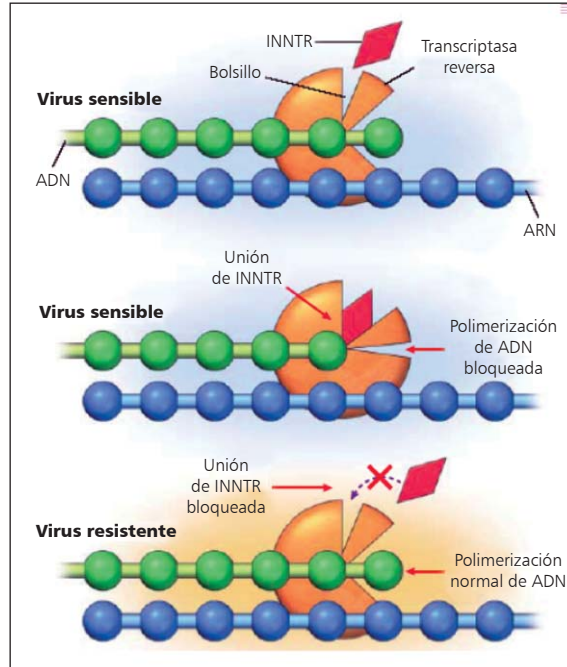
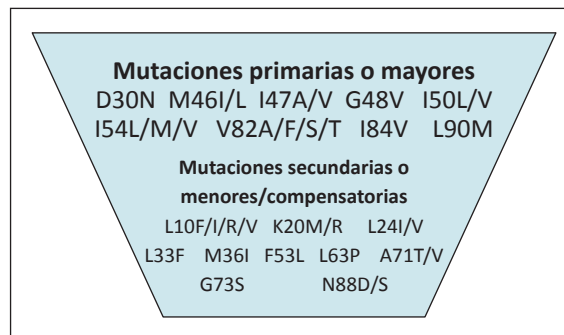
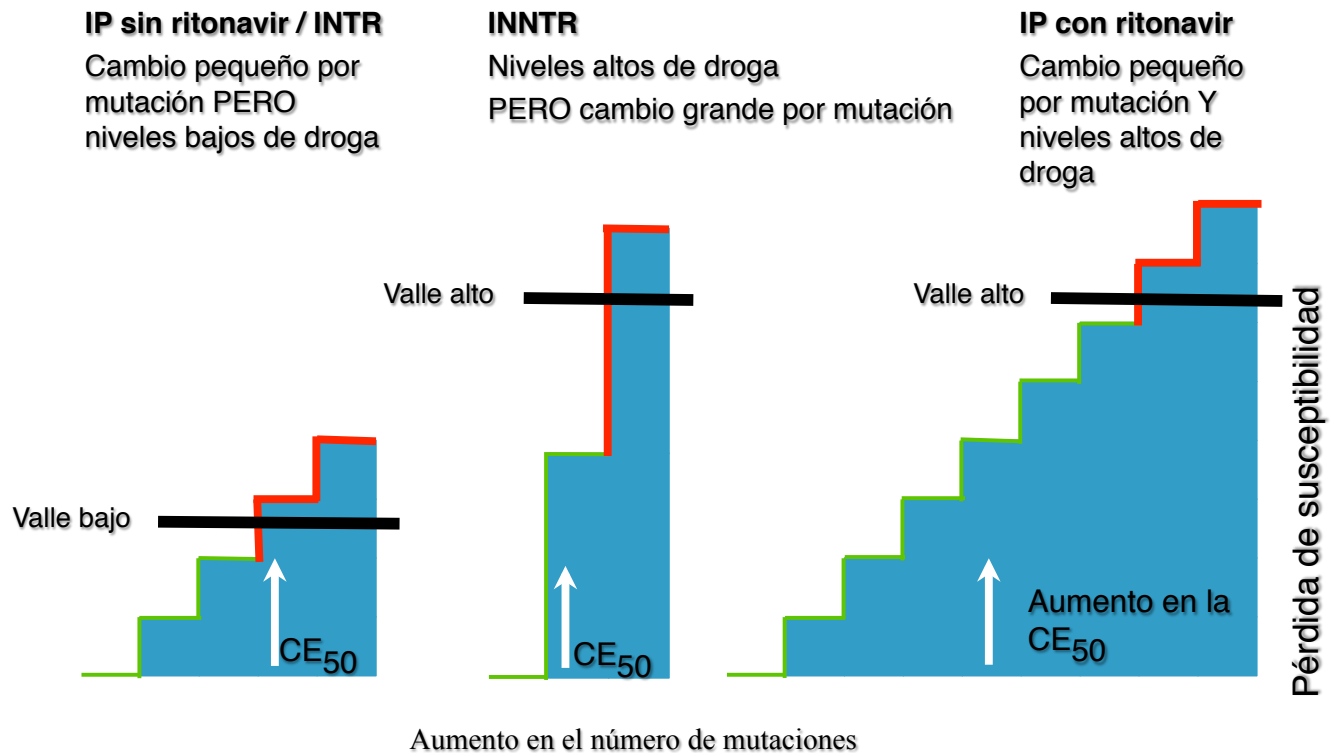


Figura 4.- Mecanismo de resistencia a INNTR mediante inhibición alostérica (adaptado de Clavel F, et al. HIV drug resistance. N Engl J Med 2004; 350 (10): 1023-35).



Mutaciones primarias y secundarias de resistencia a IP.

Barrera genética de antirretrovirales



III. JUSTIFICACIÓN

No se cuentan con cifras claras sobre resistencia primaria en pacientes con diagnósticos reciente de VIH/SIDA, por lo cual se decide iniciar este protocolo de investigación. Es debido a la importancia del crecimiento de pacientes con diagnóstico de VIH por primera vez así como el aumento global de las resistencias y fracasos al tratamiento antirretroviral, que se requiere saber cuales son los factores de riesgo así como la epidemiología de estas primoresistencias. Además de existir discrepancia entre las guías europeas, americanas y mexicanas sobre la realización de pruebas de resistencias a antiretrovirales previo al inicio de tratamiento.

En la siguiente tabla se muestran las recomendaciones de guías europeas, estadounidenses y mexicanas para realizar prueba de genotipo para mutaciones del virus de inmunodeficiencia

adquirida.

Estadunidenses	Europeas	Mexicanas
<ul style="list-style-type: none">• Se recomienda realizar prueba de genotipo en pacientes con diagnóstico de VIH para guiar el tratamiento ARV• Recomendación A• Evidencia III	<ul style="list-style-type: none">• Se recomienda realizar genotipo antes de iniciar tratamiento ARV, idealmente se debería realizar al momento del diagnóstico• Recomendación A• Evidencia III	<ul style="list-style-type: none">• No lo mencionan

IV. OBJETIVO

Determinar la prevalencia de resistencia primaria a antirretrovirales en pacientes de la clínica de VIH/SIDA del Hospital General de Tijuana.

V. METODOLOGÍA

Tipo de estudio.

Es un estudio de cohorte, analítico y transversal.

Población en estudio.

Pacientes de la clínica de VIH/SIDA del Hospital General de Tijuana de enero a diciembre del 2012.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Ser paciente de la clínica de VIH/SIDA del Hospital General de Tijuana.
- Aceptar participar en estudio y firmar consentimiento informado.
- Tener expediente completo.
- No haber utilizado tratamiento antirretroviral previamente.

Criterios de exclusión.

- Haber recibido tratamiento antirretroviral previamente.
- Pacientes de otras instituciones (CAPACITS).

Criterios de eliminación.

- Tener expediente incompleto.

Material.

Las muestras fueron recolectadas en la clínica de VIH/SIDA del Hospital General de Tijuana a través de enfermería y médico residente del servicio. Las tomas de muestras sanguíneas se realizaron los días martes. La muestra fue de 45ml de sangre divididos en 8 tubos (5 tubos EDTA y 3 tubos PPT), los tubos de PPT fueron centrifugados a 4000 revoluciones por 5 minutos. El traslado se realizó por paquetería ese mismo día, en un contenedor especial, a temperatura ambiente con dirección a Calzada de Tlalpan 4502 Colonia Sección XVI CP 14080 México DF. Las muestras fueron analizadas antes de 24 horas desde la toma. Reenviando resultados como máximo 2 semanas posteriores a toma de muestra. Fueron enviados y procesados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas en Centro de Investigación de Enfermedades

Infecciosas del Servicio de Infectología para el Paciente Inmunocomprometido (SIPI) del INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias). Investigador responsable Dr. Gustavo Reyes Terán, CIENI (Centro de investigación de enfermedades infecciosas), INER y Dr. Santiago Ávila Ríos, CIENI, INER. Los estudios realizados fueron CD4 y carga viral, así como genotipo para mutaciones del virus de inmunodeficiencia adquirida.

Recolección de datos.

Se realizó recolección de datos a través de la siguiente encuesta.

HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

ENCUESTA

PREVALENCIA DE RESISTENCIAS PRIMARIAS A ANTIRRETROVIRALES
CLINICA VIH/SIDA

Fecha de la entrevista:

Folio de laboratorio:

I.- Datos Generales.

Nombre: _____

Sexo: H () M () Edad: _____ Estado Civil: _____

País: _____ Ciudad: _____

II.- Datos Sociodemográficos.

Lugar de nacimiento: _____

Escolaridad:

Nula	Preparatoria
Primaria	Licenciatura
Secundaria	Postgrado
Técnico	Otro

Situación laboral:

Estudiante	Pensionado/Jubilado
Empleado	Otros
Desempleado	

III.- Datos clínicos.

Factor de riesgo de infección por VIH/Tipo de exposición a VIH

Uso de Drogas	Si ()	NO ()
		Otras

Tipo de drogas

Maríhuana
Cristal
Cocaína
Heroína
Otra

Tiempo desde el diagnóstico hasta toma de muestra
Número de parejas sexuales
IVSA

Preferencia sexual

Heterosexual
Homosexual
Bisexual

Antecedente de VIH/SIDA de pareja

Desconoce
En tratamiento
Sin tratamiento

Cursa con alguna enfermedad

Análisis estadístico.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo en donde las variables dicotómicas se expresaron en porcentajes y las variables continuas en medias o medianas y sus valores de dispersión según la distribución de las mismas.

Posteriormente se realizó un análisis comparativo entre el grupo 1 (pacientes con mutaciones de resistencia) y el grupo 2 (pacientes sin mutaciones de resistencia).

Se establecieron los riesgos de resistencia con la prueba de Chi cuadrada para las variables dicotómicas y con la prueba T de Student para las variables continuas.

Se asignó un valor de $P < 0.05$.

Se utilizó el software SPSS versión 22.

VI. RESULTADOS

Fueron 103 pacientes ingresados en el estudio, de los cuales 60.2% eran hombres, con media de edad de 33.57 ± 11 años. El 90.3% reside en Tijuana y el 61.2% nacieron fuera de Baja California. En estado civil, 37.9% eran solteros y el 43.7% estudio hasta la secundaria. El 56% se encontraba empleado en el momento de la entrevista. La preferencia sexual fueron heterosexual 74.8%, homosexual 16.5% y bisexual 7.8%.

Dentro de las características clínicas encontramos que el 40.8% tenía antecedente o era usuario de drogas, la vía más utilizada fue la inhalada en 44.7% y la droga más consumida fue el cristal 41.7%. El inicio de vida sexual activa fue de 17.84 ± 2.78 años con una mediana de número de parejas sexuales 4 (1-80). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH hasta el momento de la toma de la muestra fue de 5.31 ± 3.9 meses. El 77.7% desconocía si su pareja tenía VIH/SIDA. Se evaluó el motivo de consulta encontrando 27.2% asintomáticos, 19.4% presentó síndrome de desgaste, 14.6% tenía afectación pulmonar y 13.6% acudió durante control prenatal, embarazo o puerperio. El 1.9% se diagnosticó con sífilis y hepatitis C.

En las variables de laboratorios encontramos mediana de carga viral 75,273 (39-

14,668,119) copias/mL con 4.8 ± 0.82 Log₁₀ y mediana de CD4 196 (7-1758) células/mL.

En la tabla 1 se detallan las características demográficas, clínicas y de laboratorio.

Tabla 1.- Características demográficas	
Característica	Pacientes (N=103)
Sexo	
Hombre	62 (60.2)
Mujer	41 (39.8)
Edad - años	
Media	33.57±11
Lugar de origen	
Baja California	40 (38.8)
Otro	63 (61.2)
Residencia actual	
Tijuana	93 (90.3)
Rosarito	9 (8.7)
Tecate	1 (1)
Estado civil	
Soltero	39 (37.9)
Divorciado	9 (8.7)
Casado	15 (14.6)
Unión libre	20 (19.4)
Viudo	6 (5.8)
Separado	14 (13.6)
Escolaridad	
Nula	3 (2.9)
Primaria	10 (9.7)
Secundaria	45 (43.7)
Preparatoria	25 (24.3)
Técnico	8 (7.8)
Licenciatura	12 (11.7)
Estatus laboral	
Estudiante	4 (3.9)
Empleado	56 (54.4)
Desempleado	43 (41.7)
Preferencia sexual	
Heterosexual	77 (74.8)
Homosexual	17 (16.5)
Bisexual	8 (7.8)
Antecedente o uso de droga	
42 (40.8)	
Vía de uso de droga	
Inhalada	46 (44.7)
Fumada	12 (11.7)
Intravenosa	2 (1.9)

Otros	1 (1)
Tipo de droga	
Marihuana	14 (13.6)
Heroína	2 (1.9)
Cocaína	1 (1)
Cristal	43 (41.7)
Otros	1 (1)
IVSA - años	
Media	17.84±2.78
Número de parejas sexuales	
Mediana	4 (1-80)
Tiempos desde el diagnóstico hasta toma de muestra - meses	
Media	5.31±3.9
Antecedente de VIH/SIDA de pareja sexual	
Desconoce	80 (77.7)
En tratamiento	7 (6.8)
Sin tratamiento	16 (15.5)
Motivo de consulta	
Embarazo	14 (13.6)
Pulmonar	15 (14.6)
Neurológico	8 (7.8)
Síndrome de desgaste	20 (19.4)
Asintomático	28 (27.2)
VDRL +	2 (1.9)
Hepatitis C	2 (1.9)
<u>Variables de laboratorio</u>	
Carga Viral - Copias/mL	
Mediana	75,273 (39-14,668,119)
Log10 - copias/mL	
Media	4.8±0.82
CD4 - células/mL	
Mediana	196 (7-1758)

En el estudio de genotipo se obtuvieron 56 mutaciones en 35 pacientes, de las cuales 16 fueron de inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, 14 de inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos y 26 de inhibidores de proteasa. Se analizaron dichas mutaciones en base de datos de Standford Data Base para el estudio de mutaciones antirretrovirales que confieren resistencia. Mostrando mutaciones que confieren cierto nivel de resistencia en 14.5% de los pacientes con resistencias mayores en 9 pacientes (8.7%) las cuales son consideradas resistencias verdaderas. En la tabla 2 se muestra la descripción de las mutaciones.

Tabla 2.- Descripción de mutaciones

Mutaciones	ITRNN	ITRN	IP
A71V			7
A71T			9
V118I		4	
K103R	3		
L10I			6
K103N	4		
V179D	2		2
D67E		1	
M41L		1	
Y115F		1	
L210W		1	
T215D		1	
V179E	1		
D67N		2	
K219Q		2	
M46L			1
A98G	1	1	
L101E	1		
Q58E			1
V179D	4		
Total	16	14	26

En la tabla 3 se describen las mutaciones que confieren cierto nivel de resistencias por pacientes.

Tabla 3.-

Pacientes	Mutaciones	Inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos	Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos	Inhibidores de proteasa
1	V108I		Menor Nevirapina	
2	K103N, L10V, A71T		Mayor Efavirenz y Nevirapina	
3	K103N, L10V, A71T		Mayor Efavirenz y Nevirapina	

4	D67E	Menor Zidovudina y Estavudina	
5	L10I, A71V		Menor Nelfinavir
6	M41L, Y115F, L210W, T215D, A71T	Mayor abacavir, Zidovudina, Estavudina y Didanosina Mayor Tenofovir	
7	V179E, A71V	Menor Tenofovir	Menor Nevirapina
8	D67N, K219Q	Menor Zidovudina y Estavudina, Mayor Abacavir y Didanosina Mayor Tenofovir	
9	M46L		Menor Nelfinavir, Mayor atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir
10	D67N, K219Q	Menor Zidovudina y Estavudina, mayor Abacavir y Didanosina	
11	A98G		Menor Nelfinavir
12	K 101E, K103R		Menor Nelfinavir
13	V179D		Mayor Efavirenz y Nevirapina
14	V179D		Mayor Efavirenz y Nevirapina

15	k103N, A 71T, Q58E	Mayor Efavirenz y Ralpivirine	Menor Nelfinavir y Tiprenavir
----	-----------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

Se realizó el análisis de resistencias antirretrovirales con variables continuas sin diferencia significativa en los factores de riesgo.

Tabla 4.-

Análisis de resistencias antirretrovirales con variables continuas

Variable	Grupo 1 (Resistencia)	Grupo 2 (control)	Valor P
Carga Viral Log10 - Copias/mL	4.633±0.78	4.826±0.82	0.725
CD4 - células/mL	226±174	277±284	0.38
Edad- años	39.67±14.62	32.99±10.50	0.062
IVSA - años	19.78±3.30	17.66±2.68	0.395
N. parejas sexuales	4.78±5.954	6.95±10.00	0.699
Tiempos desde el diagnóstico hasta toma de muestra - meses	2.44±1.130	5.59±4.065	0.012

Tabla 5.- Análisis multivariado de grupos de resistencias ARV y factores de riesgo sin diferencia significativa entre ambos grupos.

Análisis de multivariado de grupo de resistencia a ARV y factores de riesgo			
Característica	Grupo 1 (Resistencias) N= 9	Grupo 2 (Control) N= 94	Valor de P
Casado	4(44)	11 (12)	0.347
Licenciatura	4 (44)	8 (9)	0.182
Uso de drogas	2 (22)	41 (44)	0.369
VDRL +	1 (12)	1 (2)	0.149

VI. CONCLUSIONES

- Mayor prevalencia de mutaciones y resistencias primaria a antirretrovirales.
 - Prevalencia 8.7% mutaciones que confieren resistencia.
- No encontramos factores de riesgo significativos asociados con resistencia primaria ARV.
- Se debe solicitar genotipo de mutaciones para VIH previo al inicio de antirretrovirales.
- La resistencia a la terapia antiretroviral constituye uno de los problemas fundamentales en el éxito del tratamiento, en los pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana, al igual que las toxicidades y los problemas de adherencia.
- La resistencia ha sido un problema creciente en los últimos años, y se estudia a través de pruebas genotípicas y fenotípicas.
- La información que proporcionan estos estudios, resulta una herramienta crucial en la clínica a la hora de instaurar el tratamiento más apropiado.
- Sin embargo, la interpretación del genotipo es compleja y está sujeta a cambios frecuentes, tanto

por la incorporación de nuevos fármacos, como también por la actualización en los patrones de resistencia. Esta revisión tiene por objetivo, la comprensión de los aspectos fundamentales de la resistencia a los antirretrovirales (ARVs), donde se analizan los principios generales, mecanismos y patrones de resistencia, tanto para las familias tradicionales de ARVs, como para las nuevas familias.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents 2010
2. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005;191:150-158.
3. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-135.
4. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-1155.
5. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-135.
6. CDC, American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*, 2003. 52(RR-11): p. 1-77.
7. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No. RR-6).
8. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No. RR-6).
9. Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
10. NOM 006 SSA2-1993. Para la prevención de la tuberculosis en la atención primaria de la salud.
11. Molly F. Franke, James M. Robins, Jules Mugabo, Felix Kaigamba, Lauren Eet all. Effectiveness of Early Antiretroviral Therapy Initiation to Improve Survival among HIV-Infected Adults with Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Medicine*.

12. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, Aung H, Mugenyi P, Ellner JJ, Whalen CW. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 233–238.
13. CDC. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system—New York, 1991. *MMWR* 1992;41:507–9.
14. Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276:1229–35.
15. Agerton TB, Valway SE, Blinkhorn RJ, et al. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States. *Clin Infect Dis* 1999;29:85–92.
16. CDC. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006;55:301–5.
17. CDC. Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR* 2006;55:1176.
18. Wells CD, Cegielski JP, Nelson L, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis—the perfect storm. *J Infect Dis* 2007;196(Suppl 1):S86–107.
19. Samper S, Martín C. Spread of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:647–8.
20. CDC. Extensively drug-resistant tuberculosis—United States, 1993-2006. *MMWR* 2007;56:250–3.
21. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575–80.
22. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80.
23. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2007. 4(1):16-21.
24. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV infected persons. *Chest*, 2001. 120(1):193-7.
25. American Thoracic Society and CDC, Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*, 2000. 49(RR-6): p. 1-51.
26. NOM010.SSA2-2011. Para la prevención y Control de la Infección por el VIH
27. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *HIV Outpatient Study*

- Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–60
28. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA* 2002;288: 181–8
 29. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385–94
 30. Del Rio C, Sepulveda J. AIDS in Mexico: lessons learned and implications for developing countries. *AIDS* 2002;16:1445–57
 31. CENSIDA. Panorama Epidemiológico del VIH/SIDA e ITS en México. 2005. Mexico City, Mexico: Secretaria de Salud, 2005. Available at: [www.salud.gob.mx/CONASIDA/]. Accessed 6 March 2006
 32. Viani RM, Calderon JR, Van Pratt C, Lopez G, Spector SA. HIV prevalence during pregnancy in Tijuana, Baja California, Mexico. *AIDS* 2003;17:1113–14
 33. Viani RM, Araneta MR, Ruiz-Calderon J, et al. Perinatal HIV counseling and rapid testing in Tijuana, Baja California, Mexico: seroprevalence and correlates of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:87–92
 34. Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, Ramirez-Rodriguez M, et al. Drug-resistance mutations in antiretroviral-naive patients with established HIV-1 infection in Mexico. *HIV Med* 2005;6:403–9
 35. Dobbs T, Kennedy S, Pau CP, McDougal JS, Parekh BS. Performance characteristics of the immunoglobulin G-capture BED-enzyme immunoassay, an assay to detect recent human immunodeficiency virus type 1 seroconversion. *J Clin Microbiol* 2004;42:2623–8
 36. Parekh BS, Kennedy MS, Dobbs T, et al. Quantitative detection of increasing HIV type 1 antibodies after seroconversion: a simple assay for detecting recent HIV infection and estimating incidence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:295–307
 37. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2005. *Top HIV Med* 2005;13:51–7
 38. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med* 2005;352:1873–83
 39. Alarcon JO, Johnson KM, Courtois B, et al. Determinants and prevalence of HIV infection in pregnant Peruvian women. *AIDS* 2003;17:613–18
 40. Johnson KM, Alarcon J, Watts DM, et al. Sexual networks of pregnant women with and without HIV infection. *AIDS* 2003;17:605–12
 41. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants

- in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005;192:958–66
42. Madec Y, Boufassa F, Rouzioux C, Delfraissy JF, Meyer L. Undetectable viremia without antiretroviral therapy in patients with HIV seroconversion: an uncommon phenomenon? *Clin Infect Dis* 2005;40:1350–4
43. Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 2003;17:1063–9
44. Torti C, Bono L, Gargiulo F, et al. Prevalence of drug resistance and newly recognised treatment-related substitutions in the HIV-1 reverse transcriptase and protease genes from HIV-positive patients naive for anti-retrovirals. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:826–30
45. Alexander CS, Dong W, Chan K, et al. HIV protease and reverse transcriptase variation and therapy outcome in antiretroviral-naïve individuals from a large North American cohort. *AIDS* 2001;15:601–7.
46. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):399-409.
47. 2 Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012 Sep;32(8): 1194-9.
48. 3 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 Aug;55(2):245-64.
49. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23:89-93.
50. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58.
51. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13.
52. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438–50.
53. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin

- dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:972-82.
54. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142–52.
 55. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96.
 56. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J et al. P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605.
 57. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. ANRS HC26 Study Group. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013;abstract 36.
 58. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, et al. ANRS-HC27 BOCEPREVIH Study Group. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribivirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribivirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013.
 59. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407-13.
 60. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36.
 61. Miro JM, Montejó M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group

- investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver trans-plant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12:1866-76.
62. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012;18:716-26.
63. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010;52:1251-1257.
64. Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol*. 2012;56:788-794.
65. Worm SW, Sabin S, Weber R et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti- HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.
66. Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-2512.
67. Islam FM, Wu J, Jansson et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68.
68. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurement from the FRAM study. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1841-9
69. Friis-Moeller N, Thibébaud R, Reiss P et al. for the D:A:D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Oct;17(5):491-501
70. Rothman MS, Bessesen MT. HIV infection and osteoporosis: pathophysiology, diagnosis and treatment options. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Dec;10(4):270-7.
71. Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. on behalf of the D:A:D study group. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-positive Persons with Normal Baseline Renal Function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013 May;207(9):1359-1369.
72. Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:691-704.
73. Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. for the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration

- rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.
74. Bonjoch A, Bayes B, Riba J, et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88:347-354.
75. Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;355:2158- 2159.
76. Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004;18:351-352.
77. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585.
78. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-287.
79. Kovari H, Ledergerber B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didano- sine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-635.
80. Weber R, Sabin CA, Friis-Moeller N et al. Liver related deaths in persons in- fected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14- 28;166(15):1632-1641.
81. Qurishi N, Kreutzberg C, Lüchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13.
82. Peters B, Post F, Wierzbicki AS et al. Screening for chronic comorbid di- sease in people with HIV: the need for a strategic approach. *HIV Med.* 2013 Jan;14 Suppl 1:1-11.
83. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.
84. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS.* 2009 Nov 13;23(17):2337-45.
85. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):425-32.
86. De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in

HIV infected patients: the D:A:D study. *Diabetes care* 2008 Jun;31(6):1224-9.

87. Tien PC, Schneider MF, Cox C et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Nov 1;61(3):334-40.
88. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614-22.