

## RESISTENCIA PRIMARIA DE HIV EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUENOS AIRES

DIEGO CECCHINI<sup>1</sup>, SONIA CASTILLO<sup>2</sup>, CLAUDIA VECCHIO<sup>1</sup>,  
CAROLINA SANDOVAL<sup>1</sup>, LETICIA CABRAL<sup>1</sup>, PAULA RODRÍGUEZ IANTORNO<sup>1</sup>, ISABEL CASSETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área Médica, Helios Salud, <sup>2</sup>Sección Biología Molecular, Laboratorio Dr. Stamboulian, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La vigilancia de resistencia primaria de HIV es fundamental para optimizar el tratamiento antirretroviral (TARV) de la infección. Las mutaciones a vigilar están definidas en una lista de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no incluye mutaciones para drogas nuevas como la rilpivirina. Revisamos retrospectivamente las historias clínicas de pacientes *naïve* de TARV asistidos en 2011-2013 en un centro privado de derivación de HIV/Sida, pesquisando mutaciones según criterios de OMS y mutaciones específicas de resistencia a rilpivirina. Incluimos 91 pacientes; 71 (78.0%) eran hombres y 46 (50.5%) eran hombres que tenían sexo con hombres; 34 (37.4%) presentaban infección temprana y 60 (65.9%) estaban asintomáticos. Los valores medianos de edad, carga viral y recuento de CD4 fueron 33 años, 62 100 copias/ml y 548 células/µl, respectivamente. Encontramos mutaciones de lista OMS en 11 (12.1%) pacientes, dos de ellos presentaron mutaciones a dos familias de drogas. Siete mutaciones correspondieron a inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa, cuatro a análogos nucleosídicos y dos a inhibidores de la proteasa; las más frecuentes fueron K103N y M41L. No hubo mayor frecuencia de mutaciones en pacientes con infección temprana, ni diferencias según sexo, orientación sexual o recuento de CD4. Tres pacientes (3.3%) presentaron mutaciones asociadas a bajos niveles de resistencia a rilpivirina (E138A, E138G). Los niveles de resistencia primaria observados en este estudio evidencian la importancia de determinar resistencia previo al inicio de TARV en la población asistida en nuestro centro. La prevalencia observada de resistencia primaria a rilpivirina fue baja.

**Palabras clave:** HIV, resistencia, rilpivirina, mutación, tratamiento antirretroviral

**Abstract** *Primary HIV resistance in Buenos Aires metropolitan area.* Surveillance of primary drug resistance is critical to optimize antiretroviral therapy (ART) for HIV. Mutations to be monitored are defined in a reference list of the World Health Organization (WHO), which does not include mutations for new drugs, such as rilpivirine. We undertook a retrospective analysis of medical records of ART naive patients treated at a specialized HIV/AIDS center, evaluating the prevalence of WHO mutations and mutations specific for rilpivirine. Ninety-one patients were included during 2011-2013, being male 71 (78.0%), and men who have sex with men 46 (50.5%). The median values for age, viral load, and CD4 counts were 33 years, 62 100 copies/mL, and 548 cells/µl, respectively; 34 (37.3%) had early infection and 60 (65.9%) were asymptomatic. WHO mutations were found in 11 (12.1%) patients, two of whom presented multiple mutations. Seven mutations corresponded to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, four to nucleoside analogues, and two to protease inhibitors. The most frequent mutations were K103N and M41L. No differences in mutation frequencies were found when compared by time post-infection, gender, sexual orientation, or CD4 count. Mutations conferring low-level resistance to rilpivirine were found in 3 (3.3%) patients; such mutations were E138A and E138G. The overall moderate primary resistance levels found in this study highlight the value of performing a resistance test before ART initiation in the served population. The observed prevalence of primary resistance to rilpivirine was low.

**Key words:** HIV, resistance, rilpivirine, mutation, antiretroviral therapy

En el estudio del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), se denomina resistencia genotípica a la presencia de mutaciones que reducen la susceptibilidad a, por lo menos, una de las drogas antirretrovirales disponibles para su tratamiento. El desarrollo de resistencia se asocia

con mayor frecuencia de fracaso del tratamiento antirretroviral (TARV), en términos de no lograr la supresión de la replicación viral, y también con mayor mortalidad. La resistencia se considera secundaria (o adquirida) cuando la adquisición de mutaciones ocurre bajo la presión de selección ejercida en el transcurso del tratamiento con drogas antirretrovirales; se denomina resistencia primaria (o transmitida) a la presencia de mutaciones relevantes en un paciente que no ha sido previamente expuesto a las drogas. La resistencia primaria se origina principalmente por transmisión de cepas resistentes de un paciente con

Recibido: 25-VI-2014

Aceptado: 27-V-2015

**Dirección postal:** Dr. Diego Cecchini, Helios Salud, Perú 1515, 1141 Buenos Aires, Argentina

e-mail: dcecchini@heliossalud.com.ar

resistencia secundaria a pacientes *naive* de exposición a antirretrovirales. La prevalencia de resistencia primaria en una determinada población depende de numerosos factores, entre ellos, el grado de exposición a antirretrovirales de la misma, la prevalencia de resistencia secundaria en pacientes con conductas de riesgo, y el grado de transmisión y estabilidad de las variantes resistentes<sup>1</sup>.

La estimación de frecuencia de resistencia primaria puede variar entre diferentes estudios debido a diferencias en el diseño de la muestra, la población estudiada (infección crónica, temprana, etc.) y la lista de mutaciones de referencia aplicada. La lista de referencia más utilizada para definir la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia primaria (MARs) de una población es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque no es la única disponible. Consideramos adecuada la aplicación de la lista de mutaciones de la OMS porque está enfocada exclusivamente a la vigilancia de resistencia primaria y cumple los criterios requeridos para dicha vigilancia en cuanto a que incluye mutaciones que: 1. están epidemiológicamente asociadas con resistencia a drogas (seleccionadas por el tratamiento antirretroviral); 2. no son polimórficas (entiéndase por mutación polimórfica aquella que no genera un cambio en la forma, tamaño, o la función de la proteína que codifica, constituyendo una variación con respecto a las cepas de referencia que carece de impacto en la resistencia a antirretrovirales); 3. son aplicables a todos los subtipos de HIV-1; 4. son relevantes clínicamente. Otras listas de mutaciones tales como las publicadas por el *IAS-USA Drug Resistance Mutations Group* incluyen un mayor número de mutaciones, que no cumplen en todos los casos dichos criterios, lo que podría conducir a sobreestimar la prevalencia de resistencia primaria según los puntos de corte establecidos por la OMS. Se considera que la prevalencia de resistencia primaria es alta cuando más del 15% de las muestras estudiadas presenta mutaciones, moderada cuando este valor oscila entre 5-15% y baja cuando es menor del 5%. La realización del estudio genotípico de resistencia basal se recomienda cuando los niveles superan el 5% en una determinada población<sup>1-4</sup>.

De acuerdo al último informe de la OMS, la prevalencia de resistencia primaria estaría entre el 10 y el 17% en regiones de altos ingresos tales como EE.UU., Europa y Australia. Se observó resistencia a inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INTR y INNTR, respectivamente). Esto se atribuye a la amplia difusión del tratamiento antirretroviral en esas regiones. En países de medianos y bajos ingresos, a medida que aumenta la cobertura de tratamiento antirretroviral, se observa un incremento en los niveles de resistencia primaria de bajos a moderados. En países de América Latina y el Caribe, una reciente revisión sistemática sitúa la resistencia primaria en > 5%<sup>4,5</sup>.

La lista de mutaciones de referencia de la OMS no incluye ciertas mutaciones asociadas a resistencia para nuevas drogas, tales como la rilpivirina (RPV). La RPV es un nuevo INNTR aprobado para el tratamiento de pacientes *naive* con carga viral basal < 100 000 copias/ml. Esta droga se caracteriza por mantener su actividad frente a la mutación K103N, que confiere resistencia de alto nivel a los INNTR de primera generación (efavirenz y nevirapina), drogas ampliamente usadas como esquema de inicio en nuestra región<sup>5</sup>. No obstante, existe evidencia de resistencia cruzada mediante la selección de otras mutaciones<sup>6-8</sup>.

En nuestro país, la información sobre resistencia primaria es limitada. Considerando que dicha resistencia se asocia con fracaso del tratamiento antirretroviral, es de interés la vigilancia epidemiológica de resistencia en diferentes poblaciones (y con diferentes coberturas de salud) con el fin de optimizar la elección de los esquemas de tratamiento de primera línea. Asimismo, no se dispone de estudios sobre la prevalencia de MARs a RPV en población general en nuestra región, siendo racional su investigación debido a la amplia difusión en nuestro medio de los INNTR de primera generación con la consecuente posibilidad de seleccionar y transmitir mutaciones que confieran resistencia cruzada a la RPV.

El sistema de seguridad social y medicina prepaga asiste aproximadamente al 33% de los casos de HIV/SIDA diagnosticados en el país, con similar accesibilidad a drogas antirretrovirales que los asistidos al sistema público<sup>9</sup>. Teniendo esto en cuenta, el objetivo de este trabajo fue contribuir a la vigilancia epidemiológica de resistencia primaria de HIV. A tal fin se investigó, en pacientes *naive* de TARV asistidos en nuestro centro: 1) la prevalencia de MARs según la lista de la OMS y 2) la prevalencia de MARs para RPV.

## Materiales y métodos

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo en un centro ambulatorio de derivación de pacientes con HIV/Sida de la ciudad de Buenos Aires, período 7/2011-12/2013. A través del sistema informático institucional, se evaluó la cantidad de pacientes admitidos en el período analizado que fueran *naive* de exposición a antirretrovirales y se determinó a cuáles de ellos el médico de cabecera indicó la realización de un estudio de resistencia genotípico al momento de admisión a la institución. Los criterios de inclusión fueron: 1) infección por HIV confirmada por ELISA/*western blot*; 2) edad >18 años; 3) que el paciente se haya realizado un estudio genotípico de resistencia en ausencia de exposición a drogas antirretrovirales. Los criterios de exclusión fueron: 1) edad <18 años; 2) exposición a drogas antirretrovirales previa a la realización del estudio de resistencia genotípico; 3) que el paciente fuera asistido a través de la red institucional fuera de la ciudad de Buenos Aires.

De 1744 nuevos pacientes admitidos en nuestra institución en el período estudiado, 801 (45.9%) fueron *naive*, de los cuales, el 30% adquirió la infección por vía sexual entre hombres y 5.7% correspondió a infección temprana (definida

como aquella con menos de 6 meses de evolución). Se realizó un estudio genotípico de resistencia en 91 de estos 801 pacientes (11.4%), según criterio individual del médico tratante.

Para la determinación de carga viral basal se utilizó sangre obtenida por venopunción y recolección en tubo con EDTA K2 1.8 mg. El plasma fue separado por centrifugación y almacenado a -20°C hasta su procesamiento. La carga viral se determinó utilizando el sistema automatizado de aislamiento, amplificación y detección por PCR en tiempo real COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HIV-1 Test (Roche, Mannheim, Alemania), que posee un límite de detección de 20 copias de RNA HIV-1/ml de plasma.

Para la secuenciación, el ARN viral fue extraído a partir de 140 µl de plasma utilizando el equipo QIAamp® Viral RNA Mini (Qiagen, Hilden, Alemania) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La secuenciación de un segmento del gen de la retrotranscriptasa del HIV-1 (codón 40 al 247) y un segmento del gen de la proteasa (codón 1 al 99) se realizó con el ensayo TRUGENE™ HIV-1 *Genotyping Kit* (Siemens, Bayswater Victoria, Australia). A tal fin, la muestra de ARN fue sometida a transcripción inversa y amplificación por PCR (RT-PCR) seguida de secuenciación bidireccional CLIP. El análisis de las secuencias para la identificación de MARs se realizó con el programa *OpenGene automated DNA Sequencing System*.

La prevalencia de resistencia primaria fue analizada según los criterios de la OMS. Para establecer la prevalencia de MARs para RPV, se consideraron las siguientes mutaciones según lo descrito por Picchio et al: K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, H221Y, F227C, M230I/L, Y188L y la combinación L100I+K103N<sup>10</sup>.

Se registraron en forma anónima los datos clínicos y epidemiológicos en todos los casos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica. Por ser un estudio observacional, retrospectivo, sin intervención, de registro de datos epidemiológicos y de laboratorio anónimos, no se requirió consentimiento informado. Se realizó un análisis univariado (prueba de  $\chi^2$ ) para determinar variables asociadas con la presencia de MARs. Se consideraron las siguientes variables: infección temprana, sexo, orientación sexual y recuento de CD4 < 350 células/µl. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . En aquellos pacientes con documentación de al menos una MAR para RPV, se empleó el algoritmo de la Universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu/>; acceso en marzo de 2014) para evaluar la susceptibilidad a la droga según la siguiente escala: susceptible, con potencial resistencia de bajo nivel, con resistencia de bajo nivel, con resistencia intermedia y con resistencia de alto nivel.

## Resultados

Las características de la población estudiada ( $n = 91$ ) fueron las siguientes (variables continuas expresadas en mediana y rango intercuartílico): sexo masculino 71 (78.0%); infección por relaciones entre hombres que tienen sexo con hombres: 46 (50.5%); edad: 33 años (26-40); carga viral basal: 62 100 copias/ml (25 900-170 500); recuento de CD4: 548 células/µl (434-1083); infección temprana 34 (37.4%). Sesenta pacientes (65.9%) se encontraban asintomáticos al momento de la genotipificación, 17 (18.7%) presentaban síntomas de síndrome retroviral agudo y, los restantes, síntomas categoría B o C (eventos asociados/marcadores) acorde a la clasificación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC,

EE.UU.). Los subtipos virales fueron B/B en 52.8%, B/F en 44.9% y A en 2.2%. Los pacientes residían en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el conurbano bonaerense.

Considerando la lista de la OMS, se encontraron mutaciones en 11 pacientes (12.1%), correspondiendo a INNTR en 7 (7.7%), a INTR en 4 (4.4%) y a inhibidores de proteasa (IP) en 2 (2.2%). Dos (2.2%) pacientes presentaron MARs a dos familias de drogas. Las mutaciones más frecuentes fueron K103N (4 pacientes) y M41L (2 pacientes). La lista de las MARs encontradas y las características de los pacientes que las portan se detalla en la Tabla 1. De acuerdo al análisis univariado, no hubo mayor prevalencia de MARs en aquellos pacientes con infección temprana, ni diferencias según sexo, orientación sexual o recuento de CD4 ( $p > 0.05$  en todos los casos).

En cuanto a la pesquisa de MARs para RPV, se encontraron mutaciones en 3 casos (3.3%). Las mutaciones halladas fueron E138A (1 paciente) y E138G (2 pacientes). La primera mutación es considerada polimórfica, mientras que la segunda es no polimórfica. Ambas confieren resistencia de bajo nivel a RPV. En un paciente, la mutación E138G coexistió con K103N (Tabla 1).

## Discusión

En Argentina, así como en otros países de América Latina, la información sobre la prevalencia de resistencia primaria de HIV es limitada. En nuestra población, los niveles globales de resistencia primaria son moderados según los criterios de la OMS, lo que sugiere la conveniencia de solicitar el test de resistencia genotípico, particularmente a aquellos pacientes que inician tratamiento con INNTR. Esto se encuentra en armonía con las recomendaciones de tratamiento antirretroviral de la Sociedad Argentina de Infectología<sup>11</sup>. Nuestros resultados concuerdan con los resultados de los dos principales estudios realizados hasta el presente en pacientes asistidos a través del sistema de obras sociales y medicina prepaga. Recientemente, Puentes y col. comunicaron un 13% de resistencia primaria a INNTR en una población predominantemente heterosexual con infección crónica asistida a través de una obra social<sup>12</sup>. Por otra parte, Rotryng y col. presentaron una tasa de resistencia primaria global del 15.5% para el período 2004-2009 y del 20.4% para el período 2010-2012, en pacientes asistidos a través de un sistema prepago de salud, con considerable prevalencia en esta población de hombres que tienen sexo con hombres. Las mutaciones más frecuentes se detectaron en el gen de la retrotranscriptasa tanto para INTR como INNTR<sup>13</sup>. Esta última tasa de resistencia primaria es alta de acuerdo a los parámetros de la OMS.

Por otra parte, un estudio multicéntrico (instituciones públicas y privadas de salud) recientemente publicado que analizó muestras de 197 pacientes *naïve* encontró

TABLA 1.— Características de pacientes infectados por HIV-1 con resistencia primaria, asistidos en un centro ambulatorio de derivación en HIV/Sida, Buenos Aires, Argentina, 2011-2013

Paciente	Sexo	Edad (años)	Vía de transmisión	Carga viral*	Recuento de Linfocitos T CD4**	Infección temprana	Síntomas clínicos	Detalle de mutaciones (OMS)	Detalle de mutaciones para RPV	Perfil de resistencia
1	Transgénero	33	HSH	427000	525	Sí	Clase B***	V106A		INNTR
2	Masculino	37	HSH	250000	518	No	Clase B***	K103N		INNTR
3	Masculino	29	Heterosexual	70600	454	No	No	G190A		INNTR
4	Masculino	17	HSH	28200	361	No	No	K103N		INNTR
5	Masculino	31	HSH	96900	344	Sí	No	K103S		INNTR
6	Masculino	41	HSH	193000	432	Sí	Clase C***	K103N	E138G	INNTR
7	Masculino	34	Heterosexual	63200	436	No	No	M46I		IP
8	Masculino	57	Heterosexual	33000	560	No	No	M41L		INTR
9	Masculino	28	Heterosexual	50300	535	Sí	SRA	M41L, T215D, L90M		INTR + IP
10	Masculino	34	Heterosexual	110000	278	No	No	M41L		INTR
11	Femenino	44	Heterosexual	110000	331	Sí	No	D67N, K219E, K103N		INTR + INNTR
12	Masculino	35	HSH	29100	467	No	No	No	E138A	INNTR
13	Masculino	29	HSH	1480000	936	Sí	SRA	No	E138G	INNTR

\*expresada en copias/ml; \*\*expresado en células/ $\mu$ l.; \*\*\* de acuerdo a la clasificación de los Centers for Disease Control and Prevention (EE.UU.); HSH: hombres que tienen sexo con hombres; INNTR: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa; INTR: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de la proteasa; RPV: rilpivirina; SRA: síndrome retroviral agudo

una prevalencia de 7.9% de resistencia primaria. Dicho estudio tomó como referencia mutaciones primarias de la lista IAS-USA y fue reanalizado según criterios de la OMS sin modificaciones relevantes en la prevalencia descrita, encontrándose la misma en niveles  $> 5 - < 15\%$ . Nuestro estudio encontró una prevalencia mayor, pero también dentro de la categoría moderada según criterios de OMS. La mutación más frecuente fue K103N en ambos estudios<sup>14</sup>.

Considerando globalmente estos estudios, la prevalencia de resistencia transmitida se encuentra, al menos, en valores moderados. Por lo tanto es conveniente garantizar la disponibilidad del test de resistencia genotípico, resolviendo los factores administrativos o inherentes a costos que con frecuencia la obstaculizan.

En nuestro estudio, las drogas más frecuentemente afectadas en forma directa por la resistencia primaria fueron los INNTR de primera generación, nevirapina y efavirenz. Esto coincide con datos presentados a nivel nacional e internacional y es atribuible a la amplia difusión que ha tenido el uso de TARVs basados en esta familia de drogas, a la baja barrera genética de las mismas, así como al escaso impacto que tienen las mutaciones para INNTR en la capacidad replicativa viral<sup>1</sup>.

Un extenso estudio multicéntrico de resistencia primaria realizado en Europa (Eurocoord-CHAIN) describió mayor frecuencia de fracaso virológico en pacientes con

resistencia primaria en los cuales las mutaciones encontradas comprometían la eficacia de, al menos, una de las drogas prescritas. Aquellos pacientes con resistencia primaria y un TARV completamente activo presentaban mayor frecuencia de fracaso virológico cuando dicho tratamiento estaba basado en INNTR. Esto indica que los pacientes que inician un esquema basado en INNTR tienen mayor riesgo de fracaso virológico aunque las mutaciones encontradas no comprometan específicamente a esta familia de drogas, lo cual es atribuible, como se menciona más arriba, a la baja barrera genética de las mismas<sup>15</sup>. Enmarcando esta información en el contexto de nuestro estudio, en donde se describieron mutaciones para las otras dos familias de drogas comúnmente usadas (INTR e IP), sería recomendable no iniciar tratamiento con INNTR en presencia de cualquier mutación de resistencia primaria y evitar el inicio con INNTR en ausencia de un estudio genotípico que descarte resistencia transmitida.

El presente estudio evalúa la prevalencia de resistencia transmitida a RPV en población general. Extrapolando a esta nueva droga de la familia de los INNTR los criterios de la OMS, la prevalencia observada de resistencia primaria a RPV fue baja en nuestra población. Esto es razonable, considerando que esta droga no se encuentra, al momento de la presente investigación, disponible comercialmente en nuestro país, por lo que su utilización a nivel local ha

sido nula. No obstante, una de las mutaciones descritas (E138G) es no polimórfica<sup>7</sup>. Esto sugeriría que fue seleccionada y transmitida al paciente por una fuente en fracaso virológico a nevirapina o efavirenz. Es decir, podría existir selección de mutaciones de resistencia a RPV en pacientes en fracaso con INNTR de primera generación en nuestro medio y dicha resistencia podría ser, subsecuentemente, transmitida a pacientes *naïve*. Esta hipótesis se refuerza por el hecho de que, en uno de los pacientes, E138G coexistió con K103N. Asimismo, estudios recientes describen otras mutaciones potencialmente asociadas a resistencia a RPV en forma cruzada con otros INNTR (por ejemplo, la mutación G190A, presente en un paciente de este estudio)<sup>7-8</sup>.

Nuestros datos contrastan con los resultados del único estudio previo que evaluó la presencia de mutaciones para RPV en nuestro país. Dicho estudio estaba orientado exclusivamente a pacientes gestantes infectadas por HIV-1 asistidas en un hospital público. En ese estudio, el 9.6% de las pacientes presentaba mutaciones de resistencia primaria a RPV (incluidas E138A y E138G entre otras), una frecuencia considerablemente mayor que la observada en el presente trabajo<sup>16</sup>. La diferencia puede atribuirse a diferencias en las características epidemiológicas de ambas poblaciones y fundamentalmente a la mayor prevalencia de resistencia primaria global observada en esta población de pacientes embarazadas, potencialmente atribuible a una alta prevalencia de resistencia secundaria en sus parejas.

En cuanto a estudios en otras regiones del mundo, recientemente Sungkanuparph et al, reportaron un 3% de mutaciones asociadas a resistencia a RPV en población *naïve* de Asia, siendo las mutaciones más comunes E138A, E138G y Y181C. Esta prevalencia es similar a la aquí descrita<sup>17</sup>. Por otra parte, autores españoles describieron una prevalencia mayor, 7.7%, en pacientes con diagnóstico reciente de infección por HIV del sur de España, siendo la mutación más frecuente en este estudio la E138A (presente en el 5.5% de los pacientes)<sup>18</sup>. Autores polacos encontraron una prevalencia del 5.3% (también con las mutaciones E138A y E138G como predominantes)<sup>19</sup>. Teniendo en cuenta estas similitudes y diferencias con datos locales e internacionales, es necesario extender los estudios de vigilancia de resistencia primaria a esta droga en nuestro medio, hecho que consideramos de importancia, ya que su indicación se circunscribe fundamentalmente al inicio de tratamiento<sup>6</sup>, para minimizar el riesgo de fracaso virológico frente a su futura prescripción.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, su naturaleza retrospectiva y el pequeño tamaño de la muestra pueden haber impedido revelar la asociación de resistencia primaria con factores de riesgo, algunos de los cuales se encuentran establecidos,

particularmente la infección temprana y la infección por vía no heterosexual (sexual entre hombres que tienen sexo con hombres e intravenosa)<sup>20</sup>. En segundo lugar, en nuestra institución en el periodo del estudio, la indicación de solicitud del test de resistencia en pacientes *naïve* no obedecía a un criterio homogéneo sino que quedaba a juicio del médico tratante y a aprobación administrativa. Esto hace que nuestro estudio esté sujeto a sesgos y sobreestime los niveles de resistencia primaria, ya que más de la mitad de los pacientes de este estudio adquirió la infección por vía sexual entre hombres y más de un tercio eran infecciones tempranas; el médico tratante pudo inclinarse a indicar el test genotípico por considerarlos población de mayor riesgo de resistencia primaria en base a estudios epidemiológicos preexistentes<sup>1,20</sup>. Es decir, la frecuencia de resistencia primaria observada en este estudio no es necesariamente representativa de la población *naïve* global asistida en esa institución porque dos importantes grupos de riesgo de resistencia primaria están sobrerrepresentados en la muestra. No obstante, no hemos encontrado mayor prevalencia de mutaciones de resistencia primaria en la población de hombres que tienen sexo con hombres, ni en la infección temprana. Asimismo, la prevalencia global de mutaciones de resistencia primaria que reportamos tiene coherencia con informes previos, tanto del sistema público como del privado de Argentina<sup>1, 13, 14</sup>.

Por último, nuestro estudio se basó en la realización de un test genotípico convencional disponible en la práctica asistencial diaria en nuestro país. Está demostrado que esta prueba en realidad subestima la verdadera prevalencia de resistencia primaria, ya que solo detecta la mutación si la variante viral portadora de la misma representa al menos el 20% de la población viral total. Por lo tanto, es posible que, en pacientes que llevan ya varios meses o años de infección, la población viral resistente haya decaído a niveles ya no detectables por genotipificación convencional. Mediante técnicas ultrasensibles para la detección de variantes minoritarias resistentes, se encontró un aumento del 70% en la prevalencia de la mutación M41L respecto del genotipo convencional<sup>21</sup>. Estas técnicas moleculares se encuentran en etapa de validación clínica, no están disponibles para la rutina asistencial, y difícilmente puedan implementarse fuera de estudios clínicos puntuales. No obstante, debe tenerse en cuenta que el genotipo convencional estaría mostrando lo que es la "punta del *iceberg*" de la resistencia primaria real. Por esto, es necesario realizar la vigilancia de la resistencia transmitida en forma rutinaria en las diferentes situaciones epidemiológicas, con el objetivo de optimizar la selección de los TARVs de primera línea. Los niveles de prevalencia de resistencia primaria encontrados en nuestro estudio refuerzan esa necesidad.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Petroni A. Resistencia Primaria del HIV-1: Estado de situación en Argentina. *Actualizaciones en SIDA* 2010; 18: 117-34.
- Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE* 2009; 4: e4724.
- Shafer RW, Rhee SY, Pillay D, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS* 2007; 21:215-23.
- World Health Organization. The HIV drug resistance report - 2012. En: <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012>; consultado el 1/4/2014.
- Pineda-Peña A, Bello D, Sussmann O, et al. HIV-1 Transmitted drug resistance in Latin America and the Caribbean: What do we know? *AIDS Rev* 2012; 14: 256-67.
- Sanford M. Rilpivirine. *Drugs* 2012; 72: 626-41.
- Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, et al. Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naive patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1237-42.
- Melikian GL, Rhee SY, Varghese V, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 12-20.
- Durán A, Bloch C. Respuesta al VIH/SIDA en Argentina. *Revista Argentina de Salud Pública* 2009; 1: 38-40.
- Picchio GR, Rimsky LT, Van Eygen V, Haddad M, Napolitano LA, Vingerhoets J. Prevalence in the USA of rilpivirine resistance-associated mutations in clinical samples and effects on phenotypic susceptibility to rilpivirine and etravirine. *Antivir Ther* 2014; 19: 819-23.
- Sociedad Argentina de Infectología. IV Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Buenos Aires: Ed. Akadia, 2013, p 68-74.
- Puentes T, Torres C, Castillo S, et al. Prevalencia de resistencia primaria y subtipos virales en pacientes con infección por HIV1. XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología 2013, Mar del Plata, 9-11 junio 2013. En: <http://sadi.posterseleccion.com/Abstract/e2aa8ba2-9a79-45de-bdbe-c634da64d82c>; consultado el 1/4/2014.
- Rotryng F, Petroni A, Stern L, et al. Evolución de la Resistencia Primaria en Pacientes HIV/SIDA en una Cohorte de la Ciudad de Buenos Aires. XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología 2013, Mar del Plata, 9-11 junio 2013. En: <http://sadi.posterseleccion.com/Abstract/6f3ce126-7374-4679-9cab-1ee590acc8e6>; consultado el 1/4/2014.
- Rodriguez-Rodrigues N, Duran A, Bouzas MB, et al. Increasing trends in primary NNRTI resistance among newly HIV-1-diagnosed individuals in Buenos Aires, Argentina. *J Int AIDS Soc* 2013; 16: 18519.
- Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 363-71.
- Cecchini D, Zapiola I, Rodriguez CG, Bouzas MB. Rilpivirine resistance associated mutations in HIV-1 infected pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.12.005>.
- Sungkanuparph S, Jiamsakul A, Kiertiburanakul S, et al. Rilpivirine resistance-associated mutations among antiretroviral-naive patients infected with HIV-1 in Asia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: e98-100.
- Chueca N, Camacho-Luque R, Martinez NM, et al. Prevalence of low abundant rilpivirine resistance associated mutations in naive patients from South of Spain. 14th European AIDS Conference, Bruselas, 16-19 de octubre, 2013. Abstract PE 9/16. En: <http://www.abstractstosubmit.com/eacs2013/eposter/>; consultado 1/4/2014.
- Parczewski M, Urbańska A, Maciejewska K, Witak-Jędra M, Leszczyszyn-Pynka M. Transmitted drug resistance to rilpivirine among antiretroviral-naive patients living with HIV from northern Poland. *J Int AIDS Soc* 2014;17: 18929
- Kiertiburanakul S, Chaiwarith R, Sirivichayakul S, et al. Comparisons of primary HIV-1 drug resistance between recent and chronic HIV-1 infection within a sub-regional cohort of Asian patients. *PLoS ONE* 2013; 8: e62057.
- Johnson JA, Li JF, Wei X, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naive populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 2008; 5: e158.