

Resistencia pretratamiento del VIH-1 a los antirretrovirales en pacientes con presentación tardía

Pretreatment HIV-1 Resistance to Antiretrovirals in Patients Presenting Late to Care

Liodelvio Martínez Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4986-0410>

Lylia Alexandra Álvarez Fuentes¹ <https://orcid.org/0000-0003-0740-0675>

Liuber Yans Machado Zaldivar² <https://orcid.org/0000-0001-5309-8062>

Teddy Osmín Tamargo Barbeiro¹ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

Héctor Manuel Díaz Torres¹ <https://orcid.org/0000-0002-6326-7303>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeira. La Habana, Cuba.

²Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. Laboratorio de investigaciones del SIDA. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: liodelvio@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de variantes del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, con mutaciones de resistencia a antirretrovirales en los pacientes con presentación tardía a la atención, pueden comprometer el logro de la supresión de la replicación viral y con ello el éxito programático del control de la epidemia.

Objetivo: Determinar la resistencia pretratamiento del VIH-1 de los antirretrovirales en los pacientes con presentación tardía a la atención

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal en 27 pacientes con presentación tardía, y con un nuevo diagnóstico o de retorno a la atención de salud. Se determinó el subtipo viral y el estudio de resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 a los antirretrovirales, con respecto a los inhibidores de la transcriptasa, reversas análogos y no análogos de nucleósidos, así como de proteasas.

Resultados: Las medianas del conteo de CD4+ y la carga viral fueron de 163 céls/μL/RI:167 y 181 000,0 cop/μL (RI; 681 200,0) respectivamente. El subtipo viral B (28,6 %) fue el más frecuente. El 33,3 % de los pacientes presentaron virus con mutaciones asociadas a resistencia, con un predominio asociado a los inhibidores

no analógos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (25,9 %), y la mutación más frecuente fue la K103N (14,8 %).

Conclusiones: La elevada frecuencia de mutaciones asociadas a la resistencia a los antirretrovirales en los pacientes con presentación tardía puede comprometer el éxito de los esquemas de primera línea de esta terapia a nivel programático.

Palabras clave: VIH-1; síndrome de inmunodeficiencia adquirida; terapia antirretroviral altamente activa; terapia antirretroviral combinada; fármacos anti-VIH con presentación tardía.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of human immunodeficiency virus type 1 variants with antiretroviral resistance mutations in patients presenting late to care may compromise the achievement of viral replication suppression and, consequently, the programmatic success of epidemic control.

Objective: To determine pretreatment HIV-1 resistance to antiretrovirals in patients presenting late to care.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted in 27 patients presenting late, with a new diagnosis or return to care. Viral subtype and resistance to antiretrovirals were determined, with respect to nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and protease inhibitors.

Results: Median CD4+ count and viral load were 163 cells/ μ L/RI: 167 and 181,000.0 cells/ μ L (RI: 681,200.0), respectively. Viral subtype B (28.6%) was the most common. 33.3% of patients had virus with resistance-associated mutations, a predominance associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (25.9%), and the most frequent mutation was K103N (14.8%).

Conclusions: The high frequency of mutations associated with antiretroviral resistance in patients with late presentation may compromise the success of first-line regimens of this therapy at the programmatic level.

Keywords: HIV-1; acquired immunodeficiency syndrome; highly active antiretroviral therapy; combination antiretroviral therapy; anti-HIV drugs with late presentation.

Recibido: 25/11/2024

Aceptado: 02/12/2024

Introducción

Las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (PVV) con presentación tardía a la atención de salud (PTAS) constituyen un grupo de particular importancia en el logro de las metas de poner fin a la pandemia para el año 2030.⁽¹⁾ Se consideran como tal, a los pacientes que se presentan a iniciar atención médica en un estadio tardío en la historia natural de la enfermedad. Hasta la mitad de las diagnosticadas lo hacen con enfermedad avanzada y por tanto, con un conteo de linfocitos T CD4 + (CLTCD4 +) < 200 céls/μL o un estadio III o IV de la clasificación clínica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁾

Por otro lado, después de iniciado el escalamiento global de la terapia antirretroviral combinada (TARVc), ha ocurrido un incremento de los niveles de resistencia pretratamiento a fármacos antirretrovirales. En el reporte global de la resistencia antirretroviral de la Organización Mundial de la Salud del año 2021, se informó que en 21 de 30 encuestas reportadas al ente global, la presencia de mutaciones de resistencia pretratamiento a nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV) excedía el 10 % en poblaciones que iniciaban TARVc de primera línea.⁽³⁾

Resulta primordial iniciar un tratamiento óptimo a las PVV con PTAS. Si se iniciase un régimen de TARVc para el que tenga mutaciones de resistencia pretratamiento, su fracaso muy probablemente dé al traste con su vida. Generalmente han estado entre 8 a 10 años con gran riesgo de sobreinfectarse por cepas virales con mutaciones de resistencia.

Como consecuencia, tienen una probabilidad mayor de tener una falla terapéutica, que conlleva un peor pronóstico y con ello se compromete el cumplimiento de las estrategias de ONUSIDA de poner fin a la pandemia para el año 2030.^(1,2,4) Se requiere entonces una vigilancia efectiva de la resistencia transmitida a fármacos antirretrovirales y la resistencia pretratamiento en estos casos para minimizar la mutaciones de resistencia pretratamiento.^(3,5)

Diversos estudios han descrito valores de resistencia transmitida a fármacos antirretrovirales en la PTAS entre moderados y altos^(6,7) Cuando se emplea el genotipaje ultra profundo para detectar variantes minoritarias de cepas con resistencia transmitida a fármacos antirretrovirales resulta incluso mayor.⁽⁸⁾ Surge entonces el cuestionamiento de si sería necesario realizar estudios de genotipaje de resistencia antirretroviral antes de iniciar la TARVc en estos pacientes.

Un estudio de resistencia adquirida a estos fármacos en PVV con mutaciones de resistencia pretratamiento en la consulta externa mostró que un 64 % presentó altos niveles a los empleados como primera estrategia de tratamiento en Cuba.⁽⁹⁾ Muchos de estos pacientes fueron casos de PTAS y la ocurrencia de resistencia

afármacos antirretrovirales pudieron haber sido transmitidas sexualmente en el episodio de infección inicial o posteriormente y anteceder al inicio de la TARVc de primera línea, pero no habían sido realizadas pruebas para su detección.

En otros dos pacientes se demostró que desarrollaron rápida genotipaje de resistencia antirretroviral tanto a otros fármacos del mismo grupo (inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos o nucleótidos), como a fármacos de otro grupo diferente como los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.⁽¹⁰⁾ Asimismo esto ofrece soporte a la existencia de resistencia pretratamiento y de posibles variantes minoritarias con mutaciones de resistencia. También se detectó resistencia transmitida a fármacos antirretrovirales en el 20 % de 160 pacientes con diagnóstico reciente. Se concluye que entre otros factores posibles, todo esto podría estar determinado por la PTAS y enfermedad avanzada.⁽¹¹⁾

En otros estudios realizados en Cuba se ha descrito un incremento paulatino de los niveles detectados de mutaciones de resistencia transmitida en pacientes con diagnóstico reciente. Se reportó un incremento de un 3,8 % en el año 2003 a un 14,8 % entre los años 2009 al 2012⁽¹²⁾ y en otros dos realizados en pacientes diagnosticados entre el 2009 y el 2011, se informó de un 21,5 % en pacientes de varias regiones del país⁽¹³⁾ y un 22,8 % en casos de La Habana.⁽¹⁴⁾

En otro estudio realizado en pacientes de nuevo diagnóstico entre abril del año 2013 y abril de 2014, se reportó ya una frecuencia de mutaciones de resistencia transmitida en el 17 % de los casos y de ellos, el 22 % no eran casos de infección reciente.⁽¹⁵⁾ Y por último, en la Encuesta Nacional de Resistencia Transmitida a Fármacos Antirretrovirales, realizada en el año 2017 según los requerimientos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud, se informó de presencia de mutaciones de resistencia pretratamiento en el 29,8 % de los pacientes.⁽¹⁶⁾

Por lo tanto, esta investigación tuvo el objetivo de identificar la frecuencia de mutaciones de resistencia pretratamiento en los pacientes seropositivos con PTAS. Si la esta fuese muy elevada, debería valorarse la realización de estudios con control de casos con vistas a implantar programáticamente la necesidad de realizar genotipaje de resistencia antirretroviral en esos pacientes desde el momento en que se presentan a recibir atención de salud.

Métodos

Se realizó un estudio piloto, descriptivo, transversal, de 27 casos de PVV con PTAS, en el período del primero de septiembre de 2018 al 30 de abril de 2020.

Se incluyeron PVV mayores de 18 años, sin antecedentes de haber recibido tratamiento con fármacos antirretrovirales, atendidos en el Hospital Hermanos Ameijeiras, diagnosticados según las normas cubanas,⁽¹⁷⁾ que se presentaron a iniciar la atención de salud con un CLTCD4+ por debajo de 350 céls/ μ L o presentaba una enfermedad oportunista marcadora de SIDA independientemente del CLTCD4+. Se consideraron enfermedad oportunista marcadora de sida a las correspondientes a la categoría C del sistema de clasificación para la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH del CDC de Atlanta revisado en 1993.⁽¹⁸⁾

Se clasificaron los casos en nuevo diagnóstico de la infección por el VIH, realizada en el momento de la solicitud de atención o si se trata de un caso de retorno a la atención de salud por tener un diagnóstico previo sin haber recibido nunca o por largo tiempo, atención y seguimiento médico. Se excluyeron a los pacientes en los que no se lograron obtener los datos indispensables para cumplir los objetivos de la investigación y a los que se negaron a dar su consentimiento informado para la investigación.

A todos los pacientes incluídos se les realizó una extracción de sangre para la determinación de la carga viral al VIH (CV) y CLTCD4+ y estudio de genotipaje para detección del genotipo viral infectante, así como de la presencia de mutaciones de resistencia para los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y no análogos de nucleósidos, así como de inhibidores de proteasas.

Descripción de los procedimientos técnicos

Determinación de la CV plasmática

Se realizó mediante el estuche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0. 2020⁽¹⁹⁾ y la plataforma Cobas Ampliprep/Cobas Taqman 48⁽²⁰⁾ (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Los resultados se expresaron en cop/mL.

Conteo de subpoblaciones linfocitarias

Se realizaron por citometría de flujo⁽²¹⁾ con equipo BD Facspresto,TM (BD Biosciences, USA)⁽²²⁾ y se informaron en céls/ μ L.

Determinación del subtipo de VIH-1 y de la resistencia a fármacos antirretrovirales

Se colectaron 10 mL de sangre venosa periférica en tubos con EDTA (0,2 M, pH 7,2) y se separó el plasma por centrifugación durante 20 min a 2 000 g. El plasma se

conservó a -85 °C hasta su uso. Se extrajo el ARNVIH de 1 mL de plasma (QIAamp Viral RNA kit, QIAGEN, Valencia, CA, USA).⁽²³⁾

Se amplificó la región del gen pol de VIH-1 que codifica las enzimas P y TR por un método “en casa” (comúnmente utilizado en inglés como “in house”).⁽²⁴⁾ Las secuencias fueron obtenidas por química del GenomeLab™ DTCS Quickstar kit (Beckman Coulter, USA)⁽²⁵⁾ en un analizador genético CEQ™ 8800 (BeckmanCoulter, USA)⁽²⁶⁾ y ensambladas utilizando la versión 5.0 del software Sequencher (GeneCodes, Inc., Ann Arbor, Michigan, USA).⁽²⁷⁾ El subtipo VIH-1 se determinó por el REGA HIV-1 subtypingtool versión 3.0.⁽²⁸⁾ y se confirmó por análisis filogenético.

Las secuencias fueron alineadas utilizando el ClustalW⁽²⁹⁾ en Mega v7.⁽³⁰⁾ Las secuencias de referencia para diferentes subtipos de VIH-1 se obtuvieron de Los Alamos HIV Sequence Database⁽³¹⁾ y se incluyeron en los alineamientos. Para la determinación de posibles recombinantes y puntos de ruptura, se realizó “bootscanning” y se determinaron los puntos de similitud entre las secuencias utilizando los programas Simplot v 3.5⁽³²⁾ y RDP4.⁽³³⁾

Las mutaciones asociadas a la resistencia transmitida se determinaron mediante el programa Calibrated Population Resistance (CPR) v 6.0, disponible en la base de resistencia del VIH a antirretrovirales de la Universidad de Stanford, el cual emplea en su análisis la lista de mutaciones de la vigilancia a la resistencia a los antirretrovirales.⁽³⁴⁾

Los niveles de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y a los no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa, se determinaron con el empleo de la herramienta HIVdb versión 8.2.0 de la base de resistencia del VIH a antirretrovirales de la Universidad de Stanford. Los niveles de resistencia se clasificaron de acuerdo a las penalidades de Stanford (SS): alta (≥ 60), intermedia (30-59), baja (15-29). Para evaluar el control de calidad de las secuencias se utilizó la herramienta WHO HIVDR tool.

La información obtenida se plasmó en una base de datos mediante la aplicación de Microsoft Excel 2013 y se procesó con el programa estadístico Statistical Packag Social Science (SPSS) versión 20.

En cuanto al análisis estadístico, para describir la serie se utilizaron medidas de resumen de tipo de tendencia central para variables cualitativas (porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar si tuvieron distribución normal o mediana y rango intercuantil en caso contrario) con intervalo de confianza establecido al 95 % (IC: 95 %). Para identificar la asociación de las variables categóricas se utilizó el test ji al cuadrado de independencia y los coeficientes de

correlación (Pearson y Spearman) según correspondan al tipo de variable, para estimar la intensidad de la posible relación.

Se utilizó la prueba t para comparación de medias en las variables cuantitativas. Para determinar los posibles factores asociados a la presencia de las mutaciones de resistencia se utilizaron modelos de regresión logística simple y múltiple. Los resultados de las regresiones logísticas fueron reportadas como riesgo relativo (RR - *odds ratio*, OR en idioma inglés). Las variables que se incluyeron en el análisis de regresión logística son el sexo, la edad (en cuartiles), el color de la piel (blanca *vs.* negra, mestiza), CLTCD4+ (como variable continua y posteriormente transformada en categorías < 200, 200-350, > 350 céls/ μ L), y la CV (como variable continua, transformada en \log_{10}). Las variables se seleccionaron mediante la utilización de la evaluación de máxima probabilidad, considerándose como significativos los valores de $p < 0,05$.

En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95 %, prefijándose una zona crítica o de rechazo de 0,05, en relación con el valor de probabilidades p . Es decir, a $p < 0,05$, existió significación estadística.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos estándar del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba y el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio ambiente, los cuales cumplen los principios establecidos en la Declaración de Helsinki,⁽¹⁷⁾ modificación de Hong Kong sobre las investigaciones médicas en los seres humanos. El estudio se revisó y aprobó por el Comité de Ética y de Investigaciones del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Se requirió de consentimiento informado por el paciente.

Resultados

Características de los pacientes y la caracterización de la condición de la PTAS. Solo un paciente (3,7 %) había sido diagnosticado previamente y se consideró como RAS. El resto cumplía ya criterios de PTAS al diagnóstico de la infección por VIH (26 casos - 96,3 %). Los pacientes del sexo masculino fueron mayoría con 23 enfermos (85,2 %) y la mediana de la edad fue de 47 años (rango intercuartil [RI] de 23 años). La mediana del CLTCD4+ fue de 163 céls/ μ L (RI; 167 células/ μ L) y 7 pacientes (25,9 %) presentaron valores por debajo de 51 céls/ μ L. La CV tuvo una mediana de 181000,0 cop/ μ L (RI; 681200,0 cop/ μ L) (tabla 1).

Tabla 1- Características clínicas y de laboratorio de las personas viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana al momento de la presentación tardía a la atención de salud

Características clínicas y de laboratorio	n.º ptes	%
Total de casos con PTAS	27	100
Nuevos diagnósticos de la infección por VIH	26	96,3
Retornos a la atención de salud	1	3,7
Sexo: Masculino	23	85,2
Femenino	4	14,8
Edad (años): Mediana /RI	47/RI: 23	
Color de la piel: Blanca	16	59,3
Negra	3	11,1
Mestiza	8	29,6
CLTCD4+: Mediana /RI	163 / RI; 167	
≤ 50 céls/μL	7	25,9
51 - 200 céls/μL	11	40,7
201 - 350 céls/μL	9	33,3
351 - 500 céls/μL	0	0,0
> 500 céls/μL	0	0,0
CV: Mediana /RI cop/μL	181000,0 / 681200,0	
2,2 - 3,0 Log ₁₀	1	3,7
3,1 - 5,0 Log ₁₀	10	37,0
> 5,0 Log ₁₀	16	59,3

PTAS: presentación tardía a la atención de salud. n.º: número. Ptes: pacientes. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. CLTCD4+conteo de linfocitos T CD4+. CV: carga viral del VIH. RI: rango intercuartil.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

El subtipo viral más frecuentemente detectado fue el B (29,6 %), seguido por la CRF 20_BG (22,2 %) y el CRF 24_BG (18,5 %). El 33,3 % de los pacientes presentaron virus con al menos una mutación de resistencia. Ninguno la tuvo a más de una clase de antirretroviral. La mayoría de las encontradas eran para inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (25,9 %), de las cuales la más frecuente fue la K103N (4 - 14,8 %) y otras seis que se presentaron con una sola frecuencia (3,7 %) cada una (K101E, V108I, Y318F, V179D, G190A y K238T). En 6

pacientes (22,2 %) estaban asociadas con resistencia a EFV y NVP, doravirina (2 - 7,4 %), etravirina (2 - 7,4 %) y rilpivirina (1 - 3,7 %).

Solo se encontró 1 caso (3,7 %) con mutaciones de resistencia para inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, que fue la K219N, que le confirió resistencia a la zidovudina y estavudina. Se encontraron mutaciones de resistencia para los inhibidores de proteasas en 1 paciente (3,7 %), que tenía dos de ellas: D30N y N88D, que confieren resistencia al nelfinavir (tabla 2).

Tabla 2- Subtipos virales, formas circulantes recombinantes y mutaciones de resistencia encontradas en las con personas viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana en presentación tardía a la atención de salud

Subtipos virales, formas circulantes recombinantes	n.º ptes	%
B	8	29,6
CRF20_BG	6	22,2
CRF24_BG	5	18,5
CRF18_cpx	3	11,1
CRF19_cpx	3	11,1
A	1	3,7
D	1	3,7
Mutaciones de resistencia a clase de fármaco	n.º ptes	%
Pacientes con mutaciones de resistencia a cualquier clase de fármaco	9	33,3
Pacientes con mutaciones de resistencia a dos clases o más	0	0,0
Pacientes con mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos	7	25,9
Pacientes con resistencia a efavirenz y nevirapina	6	22,2
Pacientes con resistencia a doravirina	2	7,4
Pacientes con resistencia a etravirina	2	7,4
Pacientes con resistencia a rilpivirina	1	3,7
Pacientes con mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos	1	3,7
Pacientes con resistencia a zidovudina y estavudina	1	3,7
Pacientes con mutaciones de resistencia a inhibidores de proteasas	1	3,7
Pacientes con resistencia a nelfinavir	1	3,7

Mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos:	K103N	4	14,8
	K101E	1	3,7
	V108I	1	3,7
	Y318F	1	3,7
	V179D	1	3,7
	G190A	1	3,7
	K238T	1	3,7
Mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos:	K219N	1	3,7
Mutaciones de resistencia de IP:	D30N	1	3,7
	N88D	1	3,7

n.º: número. ptes: pacientes.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Se realizó el análisis de factores asociados a la aparición de mutaciones de resistencia pretratamiento, en el cual se incluyeron el sexo, la edad con la mediana y por grupos intercuartílicos de su distribución, el color de la piel, el CLTCD4+ por rangos de inmunodeficiencia severa, moderada o ligera y la CV medida en Log10/μL y no se obtuvo relación de significación en ninguna de ellas (tabla 3).

Tabla 3- Factores asociados a las mutaciones de resistencia pretratamiento por análisis de regresión simple en personas viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana sin presentación tardía a la atención de salud

Factor	Categoría	Mutación		<i>p</i>
		Presente (n = 8)	Ausente (n = 19)	
		n.º ptes (%)	n.º ptes (%)	
Sexo	Femenino	1 (11,1)	3 (16,7)	1,000 ^a
	Masculino	8 (88,9)	15 (83,3)	
Edad	(mediana/RI; años)	48,0/21,0	43,0/24,0	0,389 ^b
	< 27 años	0 (0,0)	5 (27,8)	^c
	27 - 47 años	4 (44,5)	5 (27,8)	

	48 - 50 años	2 (22,2)	5 (27,8)	
	> 50 años	3 (33,3)	3 (16,6)	
Color de la piel	Blanca	5 (55,6)	11 (61,1)	c
	Negra	1 (11,1)	2 (11,1)	
	Mestiza	3 (33,3)	5 (27,8)	
CLTCD4+	< 200 céls/μL	8 (88,9)	10 (55,6)	0,201 ^b
	200-350 céls/μL	1 (11,1)	8 (44,4)	
	> 350 céls/μL	0 (0,0)	0 (0,0)	
CV	Log ₁₀ (media ± DE)	5,5 ± 0,7	5,2 ± 1,1	0,481 ^b

n.º: número. ptes: pacientes. CLTCD4+: conteo de linfocitos T CD4+. CV: carga viral. RI: rango intercuartílico, DE: desviación estándar. a: prueba exacta de Fisher, b: prueba U de Mann-Whitney, prueba χ^2 no válida por existir 25,0 % o más frecuencias esperadas menores que 5.

Discusión

La principal limitación de este trabajo es el número pequeño de casos reclutados. Cuba mantiene una de las prevalencias más bajas del hemisferio occidental, se diagnostican pocos casos, por período de tiempo y ya el 85,1 % de las PVV conocen su estado serológico al VIH.⁽¹⁸⁾ Quedan entonces pocas personas por diagnosticar y menos aún PVV con PTAS. Para lograr un escrutinio de un número superior de casos, se deberá realizar en un período mayor de tiempo.

En cuanto a las características de los pacientes, el predominio del diagnóstico nuevo en las PVV con PTAS sobre el RAS es reflejo de la magnitud del fenómeno de la pérdida del seguimiento. En un estudio, el 28 % de los pacientes diagnosticados comenzó TARVc⁽³⁶⁾ tardíamente y en otro, menos de la mitad (46 %) de las PVV pérdidas al seguimiento se reincorporaron posteriormente.⁽³⁷⁾

La preponderancia observada del sexo masculino guarda relación con las elevadas tasas de prevalencia de la infección en esta población mundialmente y en particular en América Latina y el Caribe. En Cuba, el 81 % de las PVV son del sexo masculino.^(38,39) La epidemia está concentrada particularmente en los hombres que tienen sexo con hombres.⁽⁴⁰⁾

La mediana de la edad de 40 años está también en consonancia con las características de la epidemia en Cuba. El grupo etario predominante en pacientes de nuevo diagnóstico es el de 40 a 49 años.⁽³⁸⁾ En trabajos cubanos se reporta una media de la edad superior a los 40 años.^(41,42) En el ámbito internacional, se informa una edad promedio de 38,8 años en PVV con PTAS, en un estudio chino.⁽⁴³⁾ El nivel

bajo de la mediana del CLTCD4+ y elevada de la CV está en relación con los criterios de inclusión.

El subtipo B fue la variante genética más frecuente, detectada en el presente estudio, resultado similar a lo observado en varios trabajos realizados en Cuba desde inicios de la epidemia.^(11,16) Este subtipo viral mantiene una elevada conservación de su patrón nucleotídico en el genoma completo y ha sido detectado en varios estudios, en el cual se ha realizado una caracterización clínica y epidemiológica de la PTAS.⁽⁸⁾

Los subtipos que siguieron en frecuencia son también reflejo de la epidemia cubana. Las formas recombinantes BG aumentaron en este país entre los años 2003 y 2007-2011, tanto en los pacientes tratados como en los no tratados⁽⁴⁴⁾ y continuaron posteriormente.^(16,45)

Sucedo, además con las formas recombinantes CRF 19_cpx y CRF 18_cpx, que quedaron a continuación. En el estudio nacional de Resistencia Transmitida a Fármacos Antirretrovirales tuvieron frecuencias de 24,1 % y 12 % respectivamente.⁽¹⁶⁾ En otras publicaciones han mostrado frecuencias similares.^(11,45) Por lo tanto, no se encontraron diferencias en cuanto al subtipo viral en este grupo de pacientes con PTAS respecto al resto de las PVV, lo que nos hace afirmar que no hay una mayor predisposición a que presenten determinado subtipo estos pacientes. Se ha reportado falta de asociación entre el subtipo viral con la presencia de mutaciones de resistencia transmitida, así como con la progresión clínica en pacientes cubanos sin TARVc.⁽¹¹⁾

Esta serie de PVV con PTAS mostró una frecuencia de mutaciones de resistencia pretratamiento superior a lo reportado en el estudio de pesquisa nacional de la Resistencia Transmitida a Fármacos Antirretrovirales, que fue de 29,8 %.⁽¹⁶⁾ Esto le brinda soporte a la hipótesis de que en este tipo de pacientes exista una incidencia mayor de este fenómeno, probablemente por predominio del efecto de sobreinfecciones posteriores al inóculo inicial. Sin embargo, la diferencia no es muy grande. Hay que recordar la limitante de este trabajo en cuanto al número de casos. Lo ideal sería, realizar un estudio de casos y controles con PVV con PTAS y casos de diagnóstico reciente corroborada por ensayo inmunoenzimático de avidéz de anticuerpos.

Se reporta la presencia de mutaciones de resistencia transmitida en ese tipo de pacientes en el 13,9 % de una serie en EUA,⁽⁴⁶⁾ 6,8 % en China⁽⁴⁷⁾ y 15,4 % en España.⁽⁸⁾ Resulta significativo señalar que en el estudio brasilero realizado en donantes de sangre, todos los pacientes eran vírgenes de TARVc y aunque se desconocía si se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad, sí fueron clasificados como infecciones no recientes o de larga duración, por *test* de

inmunoensayo de avidéz de anticuerpos y el 44,5 % de los casos mostró mutaciones de resistencia pretratamiento.⁽⁴⁸⁾ Esto le da más apoyo a la hipótesis de este trabajo, por lo que se justificaría realizar un estudio de casos y controles con mayor número de casos.

Un aspecto relevante en esta dilucidación sería que no solo existiese una mayor frecuencia de mutaciones de resistencia en estos pacientes, sino que hubiese mayor número de mutaciones de resistencia en cada paciente, con asociaciones de ellas que acumulen mayor grado de resistencia a fármacos antirretrovirales. El largo tiempo de evolución de la infección favorece el número mayor de sobreinfecciones con cepas que transmitan mutaciones de resistencia.

Por esta razón realizamos el análisis de asociaciones de mutaciones entre diferentes grupos de fármacos antirretrovirales. Sin embargo, ningún paciente mostró este fenómeno. No obstante, esto ha sido reportado en otros informes. Las frecuencias van desde 1,9 %, ⁽⁴⁶⁾ pasan por 5 % para 2 clases y 2 % para 3⁽⁶⁾ hasta 10,9 % para la asociación de inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.⁽⁴⁸⁾ En este último reporte, 4 sujetos tenían mutaciones de resistencia a 3 clases de fármacos antirretrovirales. De todas maneras, estas frecuencias son bajas y el número de casos en esas series son mucho más altos que en ésta, lo que pudiese explicar la ausencia de asociación aquí descrita.

La clase de fármaco antirretroviral afectada por las mutaciones de resistencia tiene importancia primordial porque si afectan a los fármacos de primera línea en una proporción elevada en un grupo de PVV, se afectarían la efectividad esos regímenes y habría que realizar cambios en esas políticas de tratamiento.

En el estudio nacional cubano de pesquisa de Resistencia Transmitida a Fármacos Antirretrovirales se encontraron valores de resistencia superior al 10 % a inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos, lo que determinó que se cambiase la primera línea y primera elección al uso del dolutegravir (DTG) desde el último trimestre del 2018 y que se retiraran a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.⁽¹⁶⁾ En ese estudio se encontró mutaciones de resistencia para algún fármaco inhibidor de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos en el 23,4 % de los casos, en el 10,6 % para los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y en el 1,4 % para los inhibidores de oriteasas.⁽¹⁶⁾

En este estudio se encontraron cifras de 25,5 %, 3,7 % y 3,7 % respectivamente. Resulta significativo señalar que, en el primer grupo, las cifras son muy similares, aunque ligeramente superiores. La mutación de resistencia más frecuentemente encontrada fue la K103N. Esto ha sido reportado casi uniformemente en forma

global. Fue encontrada cuatro veces más frecuentemente en hombres que en mujeres en un estudio,⁽⁴⁹⁾ en otro constituyeron el 88,3 % de las mutaciones de resistencia encontradas junto a otras tres,⁽⁴⁶⁾ y fue la mutación de resistencia más frecuentemente encontrada al presentarse en el 8 % de los casos en otro estudio.⁽⁶⁾ Esto implica la existencia de resistencia a EFV y NVP en este reporte en el 22,2 % de los pacientes, lo que significa que más de 2 de cada 5 PVV que inicien TARVc con esos fármacos desarrollarán mutaciones de resistencia pretratamiento.

No se pudo realizar ningún análisis de comparación con la literatura previa sobre la asociación de variables a la presencia de mutaciones de resistencia porque el número de casos fue pequeño y no se encontró correlación con ninguna variable, aunque en un estudio con un número de casos muy superior (133 casos) tampoco se encontró relación entre las mutaciones de resistencia y la edad, sexo, color de la piel, riesgo de transmisión, sitio del diagnóstico, año del diagnóstico y la presencia de comorbilidades.⁽⁶⁾ Esto resulta contrario a lo encontrado en otros estudios.^(16,46)

Se concluye que se encontró una elevada tasa de mutaciones de resistencia pretratamiento en PVV con PTAS antes de realizarse el cambio de los esquemas de primera línea de TARVc al uso de dolutegravir, por lo que justificaría realizar estudios más abarcadores y que incluyan el estudio de mutaciones de resistencia para los inhibidores de integrasas, porque de confirmarse tasas elevadas de resistencia en este grupo de pacientes, implicaría introducir el uso del genotipaje de resistencia antirretroviral en este grupo de pacientes antes de iniciar la TARVc.

Referencias bibliográficas

1. WHO. Consolidated HIV strategic information guidelines: driving impact through programme monitoring and management. Geneva. Switzerland. World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2020. [acceso 14/10/2024]:1-150. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000735>
2. Rava M, Domínguez-Domínguez L, Bisbal O, López-Cortés LF, Busca C, Antela A, *et al.* Late presentation for HIV remains a major health issue in Spain: Results from a multicenter cohort study, 2004–2018. PLOS ONE. 2021 [acceso 14/10/2024];16(4):e0249864. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249864>
3. WHO. HIV drug resistance report 2021. Geneva: World Health Organization, HHS; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-003860-8. [acceso 14/10/2024]. Disponible en: www.who.int/publications/i/item/9789230038608
4. Coll P, Jarrín I, Martínez E, Martínez-Sesmero JM, Domínguez-Hernández R, Castro-Gómez A, *et al.* Achieving the UNAIDS goals by 2030 in people living with

HIV: A simulation model to support the prioritization of health care interventions. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Edition)*. 2023 [acceso 14/10/2024];41(10):589-95. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-english-428-articulo-achieving-unaided-goals-by-2030-S2529993X23000308>

5. WHO. HIV drug resistance: brief report 2024. Geneva: World Health Organization, HHS; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN: 978-92-4-008631-9. [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319>

6. Huaman MA, Aguilar J, Baxa D, Golembieski A, Brar I, Markowitz N. Late presentation and transmitted drug resistance mutations in new HIV-1 diagnoses in Detroit. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011 [acceso 14/10/2024];15:e764–e8. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(11\)00147-0/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(11)00147-0/pdf)

7. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Martins MdRO, Kaiser R, Seguin-Devaux C, *et al*. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters. 2022 [acceso 14/10/2024];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.846943>

8. Casadellà M, Manzardo C, Noguera-Julian M, Ferrer E, Domingo P, Pérez-Álvarez S, *et al*. Clinical value of ultradeep HIV-1 genotyping and tropism testing in late presenters with advanced disease. *AIDS*. 2015 [acceso 14/10/2024];29(12) Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2015/07310/Clinical_value_of_ultradeep_HIV_1_genotyping_and.9.aspx

9. Díaz Torres HM, Machado Zaldívar LY, Martínez Fernández L, Ruiz Gutiérrez NM, Nibot Sánchez C, Valdés de Calzadilla N, *et al*. Comportamiento de la resistencia a drogas antirretrovirales en una consulta externa de La Habana durante el año 2012. *Revista Cubana de Medicina*. 2014 [acceso 14/10/2024];53(4):445-55. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v53n4/med08414.pdf>

10. Díaz Torres HM, Machado Zaldívar LY, Dubed Echevarría M, Martínez Fernández L, Ruiz Gutiérrez NM, Blanco de Armas M. Evolución rápida de la resistencia a drogas antirretrovirales en 2 pacientes infectados por VIH-1. *Revista Cubana de Medicina*. 2014 [acceso 14/10/2024];53(2):127-33. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v53n2/med03214.pdf>

11. Machado Zaldívar LY, Díaz Torres HM, Martínez Pérez O, Blanco de Armas M, Martínez Fernández L, Dubed Echevarría M, *et al*. Variantes genéticas del VIH-1, resistencia transmitida a drogas antirretrovirales y progresión clínica en pacientes

- cubanos no tratados. Rev Panam Infectol. 2014 [acceso 14/10/2024];16(4):221-5. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/277018770_Variantes_geneticas_del_Vih-1_resistencia_transmitida_a_drogas_antirretrovirales_y_progresion_clinica_en_pacientes_cubanos_no_tratados/link/555f3bb608ae8c0cab2ffd4a/download
12. Pérez L, Kourí V, Alemán Y, Abrahantes Y, Correa C, Aragonés C, *et al.* Antiretroviral drug resistance in HIV-1 therapy-naive patients in Cuba. Infection, Genetics and Evolution. 2013 [acceso 14/10/2024];16:144-50. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134813000361>
13. Machado L, Dubed M, Díaz H, Ruiz N, Romay D, Valdes N, *et al.* Transmitted HIV Type 1 Drug Resistance in Newly Diagnosed Cuban Patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013;29(2):411-4. DOI: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2012.0183>
14. Machado L, Díaz H, Dubed M, Ruiz N, Blanco M, Martínez L, *et al.* Transmitted HIV type-1 drug resistance in newly diagnosed patients from Havana City: 2009-2012. Journal of the International AIDS Society. 2013;16(2S1):18720. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7448/IAS.16.2.18720>
15. Pérez L, Machado LY, Pintos Y, Díaz HM, Kourí V, Aragonés C, *et al.* Antiretroviral Drug Resistance Transmitted in HIV-1 Newly Diagnosed Cuban Patients. April 2013-April 2014. Clin Res HIV/AIDS. 2020;7(1). DOI: <https://doi.org/10.47739/2374-0094/1050>
16. Machado LY, Blanco M, López LS, Díaz HM, Dubed M, Valdés N, *et al.* National survey of pre-treatment HIV drug resistance in Cuban patients. PLOS ONE. 2019 [acceso 14/10/2024];14(9):e0221879. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0221879&type=printable>
17. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
18. MINSAP. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2024-2028. Bases normativas. La Habana. Cuba. Departamento del Programa de las ITS-VIH/sida y hepatitis. Unidad de promoción de salud y prevención de enfermedades. 2023. 250.
19. Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Owen SM, Whitmore S, Hall HI. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States. MMWR Recommendations and Reports. 2014 [acceso 14/10/2024];63(RR-3):1-10. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6303.pdf>

20. COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0. 2020 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://www.diagnostics.roche.com/global/enproducts/params/cobas-ampliprep-cobas-taqman-hiv-1-test-v2-0.html>
21. Cobas® HIV-1 Test. 2020 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: https://www.roche.com.ar/es/productos/diagnostica/diagnostico_de_laboratorio/laboratorio_de_diagnostico_molecular/instrumentacion/cobas_ampliprep_cobas_taqman.html
22. Robinson JP. Flow Cytometry: Past and Future. *BioTechniques*. 2022;72(4):159-69. DOI: <https://doi.org/10.2144/btn-2022-0005>
23. BD FACSPresto™. A complete CD4 testing solution. BD Biosciences 2018 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://www.bdbiosciences.com/en-us/instruments/clinical-instruments/clinical-cell-analyzers/facspresto>
24. QIAamp Viral RNA Kits. 2020 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/sample-processing/qiaamp-viral-rna-kits/>
25. Alemán Y, Vinken L, Kourí V, Pérez L, Álvarez A, Abrahantes Y, *et al.* Performance of an In-House Human Immunodeficiency Virus Type 1 Genotyping System for Assessment of Drug Resistance in Cuba. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117176. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117176>
26. GenomeLab Dye Terminator Cycle Sequencing with Quick Start Kit. 2020 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://www.google.com/url?q=https://sciex.com/content/dam/SCIEX/pdf/tech-notes/all/608118-AH-GenomeLab-DTCS-QuickStart-Kit-Insert.pdf&sa=U&ved=2ahUKEwiZkf7voOL7AhXWSDABHYI1AjYQFnoECAQQAg&usq=AOvVaw3aAsYudxLML8EvL8gqKMP->
27. CEQ™ 8800. Genetic Analysis System. User's Guide. Beckman Coulter, Inc 4300 North Harbor Boulevard, Fullerton, CA 92834-3100 Copyright 2004 Beckman Coulter, Inc. 2004 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://www.google.com/url?q=https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs%3Fdocname%3DA16638aa&sa=U&ved=2ahUKEwiB5quF-OP7AhUGVTABHeZtCogQFnoECAgQAg&usg=AOvVaw2ufEHn6x9WwkClex-TpZR1>
28. Sequencher® version 5.0 DNA sequence analysis software. Gene Codes Corporation, Ann Arbor, Michigan, USA. 2011 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://www.genecodes.com>
29. REGA HIV-1 Subtyping Tool - Version 3.0 Stanford University, HIV Drug Resistance Database, USA. 2014 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>

30. Multiple Sequence Alignment by ClustalW. [acceso 14/10/2024]. Disponible en: https://www.megasoftware.net/web_help_10/Part_II_Assembling_Data_For_Analysis/Building_Sequence_Alignments/ClustalW/About_ClustalW.htm
31. Mega version 7.0. Molecular Evolutionary Genetics Analysis. [acceso 14/10/2024]. Disponible en: https://www.megasoftware.net/older_versions
32. Los Alamos HIV Sequence Database. [acceso 14/10/2024]. Disponible en: www.hiv.lanl.gov
33. Simplot v 3.5 [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <https://simplot.software.informer.com/>
34. Recombination Detection Program (RDP). [acceso 14/10/2024]. Disponible en: <http://web.cbio.uct.ac.za/~darren/rdp.html>
35. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, *et al.* Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance. PLoS One. 2009;4(3):e4724. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>
36. Ali H, Zakar R, Junaid K, Khan A, Fischer F. Frequency and reasons for delayed treatment initiation after HIV diagnosis: cross-sectional study in Lahore, Pakistan. BMC Public Health. 2021;21(1):1000. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11031-0>
37. Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D, *et al.* Re-engagement in care of people living with HIV lost to follow-up after initiation of antiretroviral therapy in Mali: Who returns to care? PLOS ONE. 2020;15(9):e0238687. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238687>
38. MINSAP. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. La Habana. Cuba. MINSAP. Unidad de promoción de salud y prevención de enfermedades. Resolución 56/2019. 2019. 1-271. [acceso 14/10/2024]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjijePz79DqAhVKhOAKHQrZAJ4QFjAAegQIBhAB&url=http%3A%2F%2Flegislacion.sld.cu%2Findex.php%3FP%3DDownloadFile%26ld%3D682&usg=AOvVaw0_iQOyDBFk5G5f2QgAa5yK
39. Suárez Ramírez N, Quiñones Suárez NI, Soler Santana R, Marin Mendez M. Supervivencia de personas seropositivas al virus de la inmunodeficiencia humana en un área de salud de Santiago de Cuba. MEDISAN. 2020 [acceso 14/10/2024];24:1089-101. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000601089&nrm=iso
40. Betancourt Llody YA, Pérez Chacón D, Castañeda Abascal IE, Díaz Bernal Z. Cobertura de los servicios de prevención del VIH para hombres que tienen

relaciones sexuales con hombres en Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2021 [acceso 14/10/2024];73 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000300010&nrm=iso

41. Reyes Mediaceja R, Hernández Magdariaga A, Hierrezuelo Rojas N, Gómez Soler U, Soto Bell Y. Características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con inicio clínico de sida en Santiago de Cuba. MEDISAN. 2023 [acceso 14/10/2024];27. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192023000600009&nrm=iso

42. Tamayo Verdecia A, Rodríguez Fernández L, Roque Gutiérrez M, Díaz Sánchez CG, Suarez del Villar Seuret S, Morales Carmenate M. Caracterización de pacientes seropositivos al virus de inmunodeficiencia humana. Municipio de Cienfuegos, 2017-2021. Medisur. 2023 [acceso 14/10/2024];21:1001-7. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5754>

43. Xu Z, Shen Q, Wang D, Dong Z, Han W, Tian R, *et al.* Real-world data in late presentation of HIV infection in Suzhou, China: Results from four consecutive cross-sectional surveys, 2017–2020. Front Public Health. 2023 [acceso 14/10/2024];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1084840>

44. Kourí V, Pérez L, Alemán Y, Pérez J, Fonseca C, Abrahantes Y, *et al.* Vigilancia de la resistencia antirretroviral (ARV) y variantes genéticas de VIH-1, en Cuba. 2007-2011. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2014 [acceso 14/10/2024];4(2):1-9. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/179>

45. Machado LY, Pintos Y, Díaz HM, Pérez L, Blanco M, Kourí V, *et al.* Increase of Recombinant forms CRF20, 23, 24_BG and Several URF of HIV-1 among Newly Diagnosed Cuban Patients: 2013-2014. ARC Journal of AIDS. 2017 [acceso 14/10/2024];2(1):24-31 Disponible en: <https://www.arcjournals.org/journal-of-aids/volume-2-issue-1/4>

46. Rhee S-Y, Clutter D, Fessel WJ, Klein D, Slome S, Pinsky BA, *et al.* Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance in a Large US Clinic Population. Clinical Infectious Diseases. 2018;68(2):213-2. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy453>

47. Chen H, Hao J, Hu J, Song C, Zhou Y, Li M, *et al.* Pretreatment HIV Drug Resistance and the Molecular Transmission Network Among HIV-Positive Individuals in China in 2022: Multicenter Observational Study. JMIR Public Health

and Surveillance. 2023 [acceso 14/10/2024];9:e50894. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37976080>

48. Pessôa R, Sanabani SS. High prevalence of HIV-1 transmitted drug-resistance mutations from proviral DNA massively parallel sequencing data of therapy-naïve chronically infected Brazilian blood donors. PLOS ONE. 2017 [acceso 14/10/2024];12(9):e0185559.

Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0185559&type=printable>

49. Seal PS, Frontini M, Jhita PK, Deichmann PC, Clark RA. Characteristics and genotype profiles of antiretroviral-naïve patients entering a Southern US HIV outpatient clinic 2009–2012. International Journal of STD & AIDS. 2015;27(7):554-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0956462415588654>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Liodelvio Martínez Fernández.

Curación de datos: Liodelvio Martínez Fernández, Liuber Yans Machado Zaldivar, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro, Héctor Manuel Díaz Torres, Lylia Alexandra Álvarez Fuentes.

Análisis formal: Liodelvio Martínez Fernández, Liuber Yans Machado Zaldivar, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro, Héctor Manuel Díaz Torres, Lylia Alexandra Álvarez Fuentes.

Investigación: Liodelvio Martínez Fernández, Liuber Yans Machado Zaldivar, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro, Héctor Manuel Díaz Torres, Lylia Alexandra Álvarez Fuentes.

Metodología: Liodelvio Martínez Fernández, Liuber Yans Machado Zaldivar, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro.

Administración del proyecto: Liodelvio Martínez Fernández.

Software: Liuber Yans Machado Zaldivar, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro, Héctor Manuel Díaz Torres, Lylia Alexandra Álvarez Fuentes.

Supervisión: Liodelvio Martínez Fernández.

Validación: Liodelvio Martínez Fernández.

Visualización: Liodelvio Martínez Fernández.

Redacción del borrador original: Liodelvio Martínez Fernández, Liuber Yans Machado Zaldivar, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro, Héctor Manuel Díaz Torres, Lylia Alexandra Álvarez Fuentes.

Redacción, revisión y edición: Liodelvio Martínez Fernández, Liuber Yans Machado Zaldivar, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro, Héctor Manuel Díaz Torres, Lylia Alexandra Álvarez Fuentes.