

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia y patrones de resistencia adquirida a antirretrovirales en menores de 18 años

[Prevalence and patterns of acquired resistance to antiretrovirals in children under 18 years of age]

Dra. Kathia Luciani¹, Dra. Alexandra Compacucci².

¹Infectóloga Pediatra, Coordinadora Clínica de Terapia Antirretroviral, Hospital de Especialidades Pediátricas "Omar Torrijos Herrera", Panamá. ²Médica Infectóloga, Ingeniera de investigación, Coordinadora de estudios clínicos INSERMSC10-US19. Francia
 Autor corresponsal: Kathia Luciani / Correo electrónico: kathialuciani@gmail.com

Recibido: 13 de marzo 2021**Publicado:** 24 de junio de 2021.**Palabras claves:** VIH, pediatría, antirretrovirales, resistencia**DOI:** [10.37980/im.journal.rssp.20211754](https://doi.org/10.37980/im.journal.rssp.20211754)**Key words:** HIV, pediatrics, antiretroviral, resistance**Reproducción:** Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción para otros usos.**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este reporte del caso y las imágenes que lo acompañan.**Financiamiento:** El autor no declara fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

Resumen

Introducción: La resistencia a antirretrovirales compromete la efectividad del tratamiento de pacientes con infección por VIH, llevando a falla virológica e inmunológica, deterioro clínico y comprometiendo tratamientos futuros. Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollo de resistencia asociados a terapias prolongadas, mala adherencia y limitadas opciones terapéuticas. Se desconoce la prevalencia y patrones de resistencia adquirida en población pediátrica panameña. **Objetivos:** Conocer la prevalencia y describir los patrones de resistencia adquirida en población pediátrica infectada con falla virológica en el período 2009-2019. **Material y Método:** Estudio descriptivo. Se incluyeron sujetos menores de 18 años de edad, con al menos un año de tratamiento, en falla virológica y que contaban con una prueba de genotipaje. Se realizó revisión de los expedientes clínicos para la obtención de los datos. Se describen las características demográficas, historial de tratamiento, resistencia a familias de antirretrovirales y mutaciones específicas. **Resultados y conclusiones:** 13 pacientes fueron incluidos en el estudio de un total de 72 pacientes con infección de VIH atendidos en el período de estudio, para una prevalencia de resistencia del 18% de sujetos en terapia con resistencia. Se encontró 92% de resistencia a Inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos, 61.5% a inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos y 23% de resistencia a Inhibidores de proteasa, las mutaciones M184V y K103N fueron las más frecuentes. Se requiere mantener la vigilancia de resistencia en niños con el fin de ajustar las recomendaciones de tratamiento.

Abstract

Introduction: Antiretroviral resistance compromises the effectiveness of the treatment of patients with HIV infection, leading to virological and immunological failure, clinical deterioration and compromising future treatments. Children and adolescents are at increased risk of developing resistance associated with prolonged therapies, poor adherence, and limited therapeutic options. The prevalence and patterns of acquired resistance in the Panamanian pediatric population are unknown. **Methodology:** Descriptive study. Subjects under 18 years of age, with at least one year of treatment, in virological failure and who had a genotyping test were included. A review of the clinical records was carried out to obtain the data. Demographic characteristics, treatment history, and at the time of genotyping, resistance to antiretroviral families and specific mutations are described. **Conclusions:** 13 patients were included in the study of a total of 72 patients with HIV infection attended in the study period, for a prevalence of 18% of subjects on antiretroviral therapy. It was found 92% resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 61.5% to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and 23% resistance to protease inhibitor. The M184V and K103N mutation were the most frequent. Surveillance of ARV resistance in children is required to adjust treatment recommendations.

Introducción

La disponibilidad de terapia altamente efectiva (TARV) a finales de la década de los noventa, el desarrollo de nuevos antirretrovirales (ARV) potentes y con pocos efectos secundarios ha disminuido la mortalidad asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha aumentado la supervivencia y mejorado la calidad de vida de los pacientes infectados. A su vez, el entendimiento del tratamiento antirretroviral como medida epidemiológica efectiva para la prevención de nuevas infecciones, ha permitido plantear la estrategia 90-90-90, y 95-95-95 que se espera ponga fin a la epidemia de VIH para el año 2030.^{1,2} Sin embargo, la resistencia a antirretrovirales podría ser una limitante en alcanzar y mantener esta meta, sobre todo en países de recursos económicos medios y limitados sin acceso a las terapias que actualmente son consideradas de primera línea.

La resistencia afecta la habilidad que tiene el ARV de bloquear la replicación viral con la consecuencia de fallo virológico y eventualmente, inmunológico y clínico. Las mutaciones de resistencia se producen de forma espontánea y se seleccionan durante la TARV si no se alcanza la supresión total de la replicación viral.

Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de falla virológica asociados al uso ampliado de ARV en embarazadas, niveles subóptimos de ARV en sangre, a mala adherencia, terapias prolongadas, escasa oferta de ARV en formulaciones pediátricas y coformuladas, así como factores familiares y socioeconómicos. Comparado con los adultos los niños tienen mayor riesgo de falla virológica a los 5 años de terapia y hasta un tercio de los niños experimentarán falla virológica a los 2 años de haber iniciado tratamiento.^{3,4} De acuerdo a publicaciones de África y Asia la mediana de resistencia adquirida a inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) era de 69.4% con un rango 12-95% en el 2017.⁵ En Panamá se reporta una resistencia transmitida en menores de 12 meses de 12%⁶ y un 3% de mutaciones de resistencia adquirida de relevancia clínica de 3% en menores de 25 años.⁷

A pesar de esto, es muy limitada la información global en resistencia adquirida en niños y adolescentes comparada con la información disponible para adultos.⁸ La Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que para el 2017 ningún país contaba con encuestas de resistencia en población pediátrica.^{5,9}

El objetivo general del estudio fue conocer la prevalencia y patrones de resistencia adquirida en población pediátrica atendida en el Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera (HEPOTH) con falla virológica en el período 2009-2019. Los objetivos específicos fueron cuantificar la resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (INTR), inhibidores de la transcriptasa reversa

Tabla 1. Características de sujetos con prueba de genotipaje de acuerdo a sexo, edad, vía de transmisión, ARV y resistencia.

Variable (N=13)	(%, DE)
Sexo	
Femenino	3 (23)
Masculino	10 (77)
Edad al diagnóstico (años)	2.44 ± 3.18
Vía de transmisión	
Perinatal	13 (100)
Esquema de TARV de inicio	
AZT, 3TC, LOP/rit	6 (46)
AZT, 3TC, NFV	2 (15.4)
AZT, 3TC, IDV	1 (7.7)
AZT, DDI, LOP/rit	1 (7.7)
AZT, DDI, IDV	1 (7.7)
D4T, 3TC, LOP/rit	1 (7.7)
AZT/3TC/EFV	1 (7.7)
Tiempo (años) entre falla y primera prueba de genotipaje (N=6)	4.1 ± 3.4
Mutaciones a cualquier ARV	13 (100)
Resistencia a ITIN	12 (92)
Resistencia a ITINN	8 (61.5)
Resistencia a IP	3 (23)

no análogos de nucleósidos (INNTR), Inhibidores de proteasa (IP) y determinar las mutaciones más frecuentes en la población estudiada.

Material y método

Estudio descriptivo, se evaluó población menor de 18 años de edad infectados por VIH en tratamiento ARV atendidos en la clínica de TARV del HEPOTH. Se consideraron como criterios de inclusión: sujetos menores de 18 años con infección por VIH, en terapia antirretroviral, diagnosticados con falla virológica (Carga viral mayor a 50 copias/ml, confirmada en dos muestras y con 24 semanas o más de inicio de TARV) y con prueba de genotipaje realizada en fallo virológico. Los criterios de exclusión fueron falta de acceso al expediente clínico y/o del resultado de genotipaje. El universo del estudio lo constituyeron pacientes pediátricos menores de 18 años atendidos en la Clínica de TARV del HEPOTH en TARV que contaban con una prueba de genotipaje realizada en el período 2009-2019. Se incluyeron sujetos que cumplieron con todos los criterios de inclusión y sin ningún criterio de exclusión. Los sujetos fueron captados de las listas de pacientes atendidos en el sitio de investigación, a quienes se les realizó genotipaje en el período de estudio. Se realizó revisión del expediente clínico para obtener las variables de interés. Con el objetivo de mantener la confidencialidad de los datos de los sujetos, a cada sujeto se le asignó un número de participante, los datos de identificación de los participantes sólo fueron conocidos por el investigador.

Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para crear la base de datos y realizar el análisis estadístico. El protocolo fue aprobado el Comité Institucional de Ética de la Investigación de la Caja de Seguro Social. El estudio constituye el trabajo de fin de Máster sobre Infección

Tabla 3. Sujetos con segundos y terceros genotipajes de acuerdo a esquemas de TARV y mutaciones de Resistencia

Número de sujeto	Esquema TARV seleccionado con primer genotipaje	Mutaciones en segundo genotipaje	Mutaciones en tercer genotipaje	Resistencia
2	No se realizaron cambios por genotipaje	M184V, D67N, L210W, T215Y Mutaciones mayores IP: M46I, I54V, V82F, L90M Mutaciones menores IP: L23I, N88D, L89V	K101P, G190A Mutaciones mayores: M46I, I50V, V82AV Mutaciones menores: A71AV	3TC, FTC EFV, ETR, NVP, RPV Alta: FPV/r, LPV/r, NFV Intermedio: IDV/r, SQV/r, Bajo nivel: DRV/r,
6	AZT, 3TC, Lop/r	M184V Mutaciones mayores IP: ninguna Mutaciones menores IP: K20I	-	3TC, FTC, bajo nivel de R a ABC Potencial bajo nivel de R a NFV
9	AZT, 3TC, EFV	M184V K101P, G190A	K101P, G190A Mutaciones mayores: M46I, I50V, V82AV Mutaciones menores: A71AV	3TC, FTC EFV, ETR, NVP, RPV Alto nivel: FPV/r, LPV/r, NFV, Intermedia: ATV/r, IDV, SQV/r Bajo nivel: DRV/R EFV, NVP R
11	AZT, ABC, 3TC, DRV/r	K103N, V90I, P225H Mutaciones mayores IP: I54V Mutaciones menores IP: L10I, V11I, L33F, A71T		intermedia: TPV/r , bajo nivel: ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, NFV, SQV/r, potencial bajo nivel de R DRV/r

AZT: zidovudina, 3TC: lamivudina, ABC: abacavir, FTC: emtricitabine, DDI: didanosina, D4T: estavudina, EFV: efavirenz, NVP: nevirapine, ETV: etravirine, RPV: rilpivirina, ATV/r: atazanavir/ritonavir, DRV/r: darunavir/ritonavir, FPV/r: fosamprenavir/ritonavir, IDV: indinavir, NFV: nelfinavir, Lop/r: lopinavir/ritonavir, SQN/r: saquinavir/ritonavir , TPV/r: tripanavir/ritonavir

por VIH, Proyecto ESTHER, Universidad Rey Juan Carlos y Ministerio de Sanidad de Madrid, España. Los investigadores declaran no tener conflictos de interés. El estudio no contó con patrocinio para su conducción.

Resultados

En el período de evaluación se atendieron 72 pacientes con infección por VIH, 54.9% (39/72) del sexo femenino, 91.7 %

de los sujetos adquirieron el virus por transmisión vertical, 5 sujetos por vía sexual y 1 por transfusión. Se realizó prueba de genotipaje a 13 sujetos (18%), todos los pacientes genotipados presentaron mutaciones de resistencia, 12/13 presentaron resistencia a más de una familia de ARV. No se midió resistencia primaria. La edad promedio al diagnóstico de los sujetos genotipados fue de 2.44 ± 3.18 años, con predominio del sexo masculino (Tabla 1). El TARV fue iniciado de forma de inmediata en la mayoría de los casos con una edad promedio de 2.71 ± 3.12 años con una carga viral de inicio de 956890 ± 959039.1 y porcentaje de CD4 de 17.3 ± 10.4 . De acuerdo a la clasificación clínica del CDC 6 sujetos fueron clasificados en estadio C, 2 en estadios A, 2 en estadio B, 1 en estado N y dos sujetos carecían de datos en el expediente que permitieran la clasificación. El tiempo de TARV antes de primera falla fue de 18.8 meses y el tiempo entre el diagnóstico y la primera prueba de genotipaje fue de 4.1 ± 3.4 años.

Zidodudina más Lamivudina fue el esquema de INTR preferido (10/13), asociados a un IP (12/13) y INNTR (1/13). EL Lopinavir/ritonavir fue el IP utilizado con mayor frecuencia (Tabla 1). Los pacientes recibieron un promedio de 2.4 ± 0.62 esquemas antes del primer genotipaje, Los cambios fueron indicados por falla asociada a no tolerancia a los IP en 46% de los casos, (6/13), 23% (2/13) efectos adversos (anemia asociada a AZT), desabastecimiento de ARV 15% (2/13), interacción medicamentosa con Rifampicina 7.7% (1/13) y simplificación del esquema 7,7%.

En el primer genotipaje 92% (12/13) presentó resistencia a INTR, siendo la mutación M184V la más frecuente (11/12). El 61% presentó resistencia a INNTR con la mutación K103N como la más frecuente (6/8). Tres pacientes (23%) presentaron algún grado de resistencia a IP, sólo un sujeto presentó alto nivel de resistencia a un IP. Los sujetos con resistencia a IP habían recibido al menos 2 esquemas de TARV antes del primer genotipaje, y un promedio de 5.7 ± 4 años de TARV, (Tabla 2)

Conclusiones

En el estudio encontramos una prevalencia de 18% de resistencia a algún ARV, siendo las mutaciones M184V y K103N las más frecuentes. Se observa la necesidad de adherirse a las recomendaciones de realizar prueba de genotipaje inmediatamente se identifique el primer fallo virológico con el fin de recomendar la pauta más adecuada para cada paciente de acuerdo a su perfil de resistencia, edad y opciones terapéuticas. Se requiere revisar y actualizar la guía nacional de terapia antirretroviral en niños y adolescentes donde se recomienden como alternativas de primera opción ARV con mayor eficacia, seguridad, y de mayor barrera genética así como facilitar el acceso a pruebas de genotipaje y a ARV en presentaciones pediátricas. Es necesario establecer programas nacionales eficaces de vigilancia de resistencia en población pediátrica y adulta.

Tabla 2. Sujetos con primer genotipaje de acuerdo a edad, tiempo en TARV, esquemas de TARV y mutaciones

Edad al diagnóstico	Tiempo en TARV antes del primer genotipaje (años)	Esquema de TARV				Mutaciones Primer genotipaje	Resistencia a ARV
2	5	AZT 3TC Lop/r	AZT 3TC EFV			M184V K103N, V108I	3TC, FTC, bajo nivel de R a ABC EFV, NVP
0.5	11	AZT 3TC NFV	AZT 3TC Lop/r			L74IV K103N	DDI, R intermedia a ABC EFV, NVP
6	2	AZT 3TC Lop/r				M184V L10I	3TC, FTC
2	10	AZT DDI IDV	AZT 3TC Lop/r	D4T 3TC Lop/r		M184V, M41L, L210W, T215Y Mutaciones mayores IP: V32I, M46I, I47A. Mutaciones menores: K43T, A71V	3TC, FCT, Intermedio a ABC, AZT, D4T, DDI, TDF Alto nivel: Lop/r; intermedio a ATV/r, IDV/r, NFV, bajo nivel DRV/r, TPV/r
0.75	12	AZT DDI Lop/r	AZT 3TC Lop/r	AZT 3TC EFV		M184V, A62AV, K70S, V75I, Y111F, F116Y, Q151M V206M, G190A, F227L	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, R intermedia a TDF EFV, NVP, bajo nivel de R a ETR, RPV
0.17	4	AZT 3TC Lop/r	AZT 3TC EFV			M184V K103N, Y188L	3TC, FTC, bajo nivel de R a ABC EFV, NVP, RVP. Potencial bajo nivel de R a ETR
0.5	10	D4T 3TC Lop/r	AZT 3TC Lop/r			M184MV	3TC, FTC, bajo nivel de R a ABC
0.33	4	AZT 3TC NFV	AZT 3TC Lop/r	AZT 3TC EFV		K101P, K103S	EFV, DLV, NVP, ETR
4	2	AZT 3TC NFV	AZT 3TC Lop/r			M184V K101Q Mutación mayor IP: M46I, mutaciones menores ninguna	3TC, FTC, potencial bajo nivel de R a ABC Resistencia intermedia a NFV
1	3	AZT 3TC Lop/r	AZT 3TC EFV			M184V, V118I K103N, V106M, V108I A71V	3TC, FTC EFV, NVP, DLV
1.5	5	AZT 3TC Lop/r	DDI 3TC Lop/r	AZT 3TC Lop/r		M184V No mutaciones a ITINN Mutaciones mayores a IP: 33F, I54V, V82A. Mutaciones menores: L10I, V11I, A71T	3TC, FTC, potencial bajo nivel de R a ABC Intermedio: ATV/r, FPV/r, LPV/r, NFV Bajo nivel: SQV/r, TPV/r
12	3	AZT 3TC EFV	FTC TDF EFV	AZT 3TC Lop/r		M184V, L74IL K103N, V90I, V1081I, G190AG, P225HP. No mutaciones mayores a IP, menores L10IL, A71AT	3TC, ABC, DDI, FTC EFV, ETR, NVP, RPV
1	6	AZT 3TC IDV	D4T DDI EFV	AZT 3TC Lop/r	TDF FTC EFV	M184V, M41L, D67N, K70R, T215F, K219E K103N, L100I	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, R intermedia a TDF EFV, ETR, NVP, RPV

AZT: zidovudina, 3TC: lamivudina, ABC: abacavir, FTC: emtricitabine, DDI: didanosina, D4T: estavudina, EFV: efavirenz, NVP: nevirapine, ETV: etravirine, RPV: rilpivirina, ATV/r: atazanavir/ritonavir, DRV/r: darunavir/ritonavir, FPV/r: fosamprenavir/ritonavir, IDV: indinavir, NFV: nelfinavir, Lop/r: lopinavir/ritonavir, SQN/r: saquinavir/ritonavir, TPV/r: tripanavir/ritonavir

Referencias

1. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). The Gap Report Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2014 [23 February 2016] disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
2. United Nations General Assembly. Resolution No A/RES/70/266, Political Declaration on HIV and AIDS: On the Fast-Track to Accelerate the Fight against HIV and to End the AIDS Epidemic by 2030 2016 [25 January 2017] disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_en.pdf
3. Castro H, Judd A, Gibb DM, et al. Risk of triple-class virologic failure in children with HIV: a retrospective cohort study PLATO II. *Lancet*. 2011;377:1580–1587.
4. Jenabian MA, Costiniuk CT, Mboumba Bouassa RS, et al. Tackling virological failure in HIV-infected children living in Africa. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:1213–1223
5. HIV drug resistance report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 disponible en <http://apps.who.int/iris>
6. Castillo J, Arteaga G, Mendoza Y, Martínez AA, Samaniego R, Estripeaut D, et al. HIV transmitted drug resistance in adult and pediatric populations in Panama. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(6): 649–56.
7. Mendoza Y, Castillo Mewa J, Martínez AA, Zaldívar Y, Sosa N, Arteaga G, et al. (2016) HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance Mutations in Treatment Naïve and Experienced Panamanian Subjects: Impact on National Use of EFV-Based Schemes. *PLoS ONE* 11(4): e0154317
8. Rojas Sánchez P, Holguín A. Drug resistance in the HIV-1-infected paediatric population worldwide: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 2032–2042.
9. HIV drug resistance surveillance guidance – 2015 update disponible en www.who.int
10. Chimukangara B, Lessells R, Rhee S, Giandhari J, Kharsany A, Naidoo K, et al. Trends in pretreatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naïve adults in South Africa, 2000–2016: a pooled sequence analysis. *EClinicalMedicine* 2019;9: 27–36.
11. Aghokeng AF, Monleau M, Eymard-Duvernay S, et al. Extraordinary heterogeneity of virological outcomes in patients receiving highly antiretroviral therapy and monitored with the World Health Organization public health approach in sub-Saharan Africa and Southeast Asia. *Clin Infect Dis* 2014;58:99–109.
12. Boender TS, Sigaloff KC, McMahon JH, et al. Long-term virological outcomes of first-line antiretroviral therapy for HIV-1 in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:1453–61.
13. Rojas P, Domínguez S, Jiménez S, Prieto L et al Trends in Drug Resistance Prevalence, HIV-1 Variants and Clinical Status in HIV-1-infected Pediatric Population in Madrid: 1993 to 2015 Analysis *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:e48–e57
14. Global Action Plan on HIV resistance 2017-2021 disponible en www.who.int
15. HIV drug resistance report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 disponible en www.who.int