



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo Original de Investigación

Resistencia pretratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 a fármacos antirretrovirales en Cuba: 2009-2017

Liuber Yans Machado Zaldivar ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5309-8062>

Madeline Blanco de Armas ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9243-066X>

Marta Dubed Echevarría ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0072-8590>

Héctor Manuel Díaz Torres ^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-6326-7303>

Dania Romay Franchi ¹ <https://orcid.org/0000-0002-236X-5873>

Neisy Valdés de Calzadilla ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9446-8998>

Enrique Noa Romero ¹ <https://orcid.org/0000-0003-2656-0228>

Laura Sofía López Rizo ¹ <https://orcid.org/0000-0002-6539-8334>

María Teresa Pérez Guevara ¹ <https://orcid.org/0000-0001-8112-9911>

Anamary Suárez Batista ¹ <https://orcid.org/0000-0001-5555-8309>

Mireida Rodríguez Acosta ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1574-6951>

¹ Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. Laboratorio de Investigaciones del Sida. La Habana, Cuba

² Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba

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

RESUMEN

Introducción. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la realización de estudios representativos a nivel nacional para estimar la prevalencia de la resistencia pretratamiento del VIH a los antirretrovirales (PDR) para evaluar la efectividad de las terapias de primera línea. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de PDR en adultos cubanos infectados por el VIH-1. **Métodos.** Se determinó la resistencia del VIH a los antirretrovirales a 610 pacientes cubanos en dos períodos de tiempo (469 pacientes entre 2009-2016 y 141 pacientes durante la encuesta nacional de PDR del VIH-1 efectuada durante el año 2017, según las recomendaciones emitidas por la OMS). **Resultados y Discusión.** En el período 2009-2016, el 19 % de los pacientes presentaron virus con alguna mutación asociada a la PDR del VIH-1 a los antirretrovirales (10,4 % a algún inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN), 12,8 % a algún inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), 2,8 % a algún inhibidor de proteasa (IP). En el año 2017, la prevalencia de PDR fue de 29,8 % (95 %, IC 22,3-38,1). La prevalencia fue de 10,6 % (95 %, IC 6,07-16,9) para algún ITIAN, 23,4 % (95 %, IC 16,7-31,3) para algún ITINAN y 1,4 % (95 %, IC 0,17-5,03) para algún IP. Se concluyó que los valores por encima del 10 % en la prevalencia de la PDR a los ITINAN evidencia el comprometimiento de la primera línea de terapia antirretroviral empleada en Cuba y la necesidad de buscar nuevas opciones de tratamiento.

Palabras clave: VIH-1; resistencia; subtipos; tratamiento antirretroviral; Cuba

Revisores

Anselmo Abdo Cuza

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba

Gerardo Enrique Guillén

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba

Editor

Amanda Gómez Bahamonde
Academia de Ciencias de Cuba.

La Habana, Cuba

Traductor

Yoan Karell Acosta González
Academia de Ciencias de Cuba.

La Habana, Cuba



Pretreatment human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in Cuban patients during the period 2009-2017

ABSTRACT

Introduction. The World Health Organization (WHO) recommends conducting nationally representative studies to estimate the prevalence of HIV pretreatment resistance to antiretrovirals (PDRs) to assess the effectiveness of first-line therapies. The objective of the present study was to determine the prevalence of PDR in Cuban adults infected with HIV-1. **Methods.** HIV resistance to antiretrovirals was determined in 610 Cuban patients in two time periods (469 patients between 2009-2016 and 141 patients during the national survey of HIV-1 PDR conducted during 2017, according to the recommendations issued by the WHO). **Results and Discussion.** In the period 2009-2016, 19% of the patients presented viruses with some mutation associated with the PDR of HIV-1 to antiretrovirals (10,4 % to some nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), 12,8 % to some non nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), 2,8 % to some protease inhibitor (PI). In 2017, the prevalence of PDR was 29,8 % (95 %, CI 22,3-38,1). The prevalence was 10,6 % (95 %, IC 6,07-16,9) for some NRTI, 23,4 % (95 %, CI 16,7-31,3) for some NNRTI, and 1,4 % (95 %, CI 0,17-5,03) for some PI. It was concluded that the NNRTI prevalence above 10 % in our study indicates that the first-line antiretroviral therapy in Cuba may be less effective and supports the need to look for new treatment options.

Keywords: HIV-1; resistance; subtypes; antiretroviral treatment; Cuba

INTRODUCCIÓN

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha constituido uno de los avances más significativos en el control de la epidemia de VIH/sida, debido a que ha permitido reducir la morbilidad y mortalidad en las personas que viven con VIH (PVV). Sin embargo, debido a que la TARGA no ha sido capaz de erradicar el virus del organismo, se ha necesitado que el tratamiento sea de por vida. ⁽¹⁾ La aparición y transmisión de variantes del VIH resistentes a los antirretrovirales pueden producir un impacto negativo en el éxito del tratamiento a corto o largo plazo ⁽²⁾ y en el cumplimiento del tercer 90 de las metas 90-90-90 enunciadas por ONUSIDA para el año 2020. Dicha meta consiste en lograr valores de carga viral no detectable en el 90 % de los pacientes que están recibiendo TARGA. ⁽³⁾ La OMS ha recomendado que los países que han instaurado programas de terapia antirretroviral deben establecer sistemas de vigilancia de la resistencia del VIH a los antirretrovirales (HIVDR, siglas del inglés HIV drug resistance) en PVV que reciben TARGA y aquellas que no están tratadas, en conjunto con el monitoreo de los indicadores de alerta temprana. El propósito de la estrategia de la OMS con la vigilancia de la HIVDR ha sido reducir al mínimo la aparición de resistencia a los medicamentos, prolongar la eficacia de las terapias de primera y segunda línea, y mejorar la calidad de vida de las PVV. ⁽⁴⁾

La TARGA comenzó en Cuba en el año 2001 con el empleo en los esquemas de primera y segunda línea de antirretrovirales genéricos producidos por la industria biofarmacéutica nacional, lo que ha favorecido a más de 25 000 PVV hasta diciembre de 2018 según datos del Registro Informatizado MINSAP. En el año 2009 el Laboratorio de Investigaciones del Sida (LISIDA) introdujo los ensayos de resistencia genotípica del VIH para la población seropositiva del país, fundamentalmente en aquellas PVV sin historia previa de TARGA. La necesidad de conocer la prevalencia de mutaciones asociadas a la resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales (ARV) conllevó a la realización del presente estudio, el cual además de brindar una actualización de la situación epidemiológica y molecular de la epidemia en Cuba, podría ser útil para optimizar la distribución de los recursos destinados a combatir la infección de VIH/sida y de ser necesario, diseñar nuevas estrategias terapéuticas por parte del MINSAP. El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de resistencia pretratamiento (PDR) del VIH-1 en pacientes cubanos que comenzaban TARGA.

MÉTODOS

Diseño del estudio y colección de la muestra

Se realizó un estudio analítico y descriptivo de corte transversal, donde participaron 610 individuos cubanos diagnosti-

cados de la infección por VIH-1 y sin historia previa de TARGA, procedentes de todas las provincias del país. El estudio constó de 2 partes, la primera incluyó el período 2009-2016 y la segunda el año 2017, que abarcó la encuesta nacional de PDR.

Durante el período 2009-2016 la selección de los pacientes se realizó mediante un muestreo no aleatorio (muestras por cuotas) de acuerdo al total de diagnosticados en cada una de las provincias del país, lo que permitió estudiar a 469 pacientes diagnosticados recientemente de la infección por VIH-1. En el año 2017 según recomendaciones de la OMS se empleó el método de muestreo proporcional de la muestra para la selección de 141 pacientes procedentes de 15 municipios del país.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente que participó en el estudio, previo a la toma de muestra y colección de datos clínicos y demográficos. Se obtuvieron 10 mL de sangre total en tubos con EDTA y se enviaron a LISIDA para la determinación de la carga viral plasmática y la resistencia del VIH-1 a los ARV.

Determinación del subtipo y resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales

El subtipo viral se determinó mediante la herramienta REGA HIV subtypingtool v 3.0 y se confirmó mediante el análisis filogenético. La resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales se determinó mediante la herramienta HIVdb versión 8.2.0 de la base de resistencia del VIH a ARV de la Universidad de Stanford. Se evaluaron algunas variables clínicas y epidemiológicas.

Asociación de las variantes genéticas del VIH-1 y las mutaciones asociadas a la resistencia pretratamiento con la progresión clínica en seropositivos cubanos diagnosticados entre 2009 y 2016

Para asociar la progresión clínica de la enfermedad a las diferentes variantes genéticas del VIH-1 y las mutaciones asociadas a la resistencia transmitida del VIH-1 a los antirretrovirales, se realizó un estudio observacional retrospectivo a 160 pacientes del total de estudiados en el período 2009-2016. Se tuvo en cuenta los valores absolutos de los conteos de las células CD4+ de cada paciente desde el momento del diagnóstico confirmatorio hasta que clasificaron como sida y comenzaron la TARGA. Para el análisis de supervivencia según el estimado KAPLAN-MEIER y la prueba log-rack se compararon los diferentes subtipos, las agrupaciones subtipos B y no B y los que presentaron mutaciones asociadas a resistencia incluidos en el grupo "resistentes", y un segundo grupo "no resistentes".

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa GraphPad Prism 6 (San Diego, CA, USA). Las comparaciones entre grupos se determinaron mediante el test de Fisher o chi cuadrado para variables categóricas y para los valores de prevalencias se calculó el 95 % de los intervalos de confianza empleando el método modificado de Wald.

Consideraciones éticas

Los procedimientos éticos se llevaron a cabo según las exigencias o normas del MINSAP y el Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), que contemplaron los principios enunciados en la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Comportamiento de los subtipos del VIH-1 y resistencia pretratamiento a los antirretrovirales durante el período 2009-2016

En las muestras analizadas durante el período 2009-2016 las variantes genéticas predominantes fueron: el subtipo B (27 %), las CRF 20, 23, 24_BG (23,5 %) y la CRF19_cpx (20,2 %). Se describió un aumento de las formas únicas recombinantes (URF) en la población de reciente diagnóstico en el período 2015-2016 (24,5 %; $p < 0,05$). Las URF más frecuentes presentaron las combinaciones CRF19_cpx/B, BF1, BC, CRF19_cpx/CRF18_cpx.

El 19 % de los pacientes presentaron virus con alguna mutación asociada a la PDR del VIH-1 a los ARV: el 10,4 % a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), 12,8 % a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), 2,8 % a los inhibidores de la proteasa (IP). Las mutaciones más frecuentes fueron K103N/S, Y181C en la familia de los ITINAN y M184V/I y D67N en la familia de los ITIAN, las cuales disminuyen la susceptibilidad a Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV) y lamivudina (3TC), zidovudina (AZT), respectivamente.

Asociación de las variantes genéticas del VIH-1 y las mutaciones asociadas a la resistencia pre-tratamiento con la progresión clínica en seropositivos cubanos diagnosticados entre 2009 y 2016

Las comparaciones realizadas entre los grupos de interés (subtipo No B versus subtipo B y CRF18_cpx versus CRF19_cpx versus B versus CRF 20, 23, 24_BG versus otros) no mostraron diferencias significativas entre los estimados de supervivencia (valor $p = 0,964$; valor $p = 0,221$, respectivamente).

La comparación realizada de los estimados de supervivencia entre los grupos resistentes y no resistentes no mostró diferencias significativas (valor $p = 0,499$).

Encuesta nacional de resistencia pretratamiento del VIH-1 en pacientes cubanos (período 2017)

El 80,9 % de los pacientes estudiados durante la encuesta nacional de resistencia pretratamiento del VIH-1 correspondieron al sexo masculino y el 76,3 % eran hombres que practicaban sexo con otros hombres (HSH). La mediana de la carga viral fue de 68 000 copias de ARN/mL y el conteo de células CD4+ de 371 cel/mm³. El 14,9 % de los pacientes estudiados presentó conteo de células CD4+ por debajo de 200 células/mm³. Las variantes genéticas predominantes fueron: el subtipo B (26,9%), CRF19_cpx (24,1 %), CRF 20, 23, 24_BG (23,4 %) y la CRF18_cpx (12 %).

En general, la prevalencia de PDR fue de 29,8 % (95 %, IC 22.3-38.1). La prevalencia fue de 10,6 % (95 %, IC 6.07-16.9) para algún ITIAN, 23,4 % (95 %, IC 16.7-31.3) para algún ITINAN y 1,4 % (95 %, IC 0.17-5.03) para algún IP. Las mutaciones más frecuentes detectadas fueron: K103N (12,9 %), G190A (6,4 %) y Y181C (4,8 %). El análisis filogenético de las 41 secuencias con mutaciones asociadas a resistencia no detectó ningún clúster de transmisión. La prevalencia de la resistencia pretratamiento del VIH-1 fue significativamente mayor en los pacientes con menos de 25 años de edad (43,9 %, 95% IC, 28,5-60,3; p=0,03). Las mujeres presentaron mayor prevalencia de resistencia pretratamiento (28,9 %, 95 % IC, 22,3-61,2),

seguido de los HSH (21,6 %, 95 % IC; 14,3-30,4) y los hombres heterosexuales (20,6 %, 95 % IC 8,7-37,9). Con respecto a las familias de ARV y combinaciones terapéuticas, la detección de resistencia a los ITINAN en los pacientes menores de 25 años de edad fue altamente significativa (21,9 %; 95 % CI; 10,6-37,6, p<0,0001).

La determinación de los niveles de resistencia a las combinaciones de ARV de acuerdo a los valores de puntuación brindados por el algoritmo de interpretación de la base de datos de la Universidad de Stanford (resistencia alta e intermedia), indicaron que el tratamiento no sería efectivo en el 29,7 % de los pacientes que iniciaron terapia con el esquema lamivudina (3TC), zidovudina (AZT) y Nevirapina (NVP). La combinación terapéutica tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC) y Efavirenz (EFV), componentes de la ATRIPLA®, no sería efectiva en el 27,6 % de los pacientes que iniciaron TARGA (figura 1).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo permitieron profundizar en la epidemiología molecular del VIH-1 y por primera vez en Cuba se realizó un estudio representativo a nivel nacional para estimar la prevalencia de la PDR del VIH-1 en población no tratada, con el empleo de la metodología descrita por la OMS.

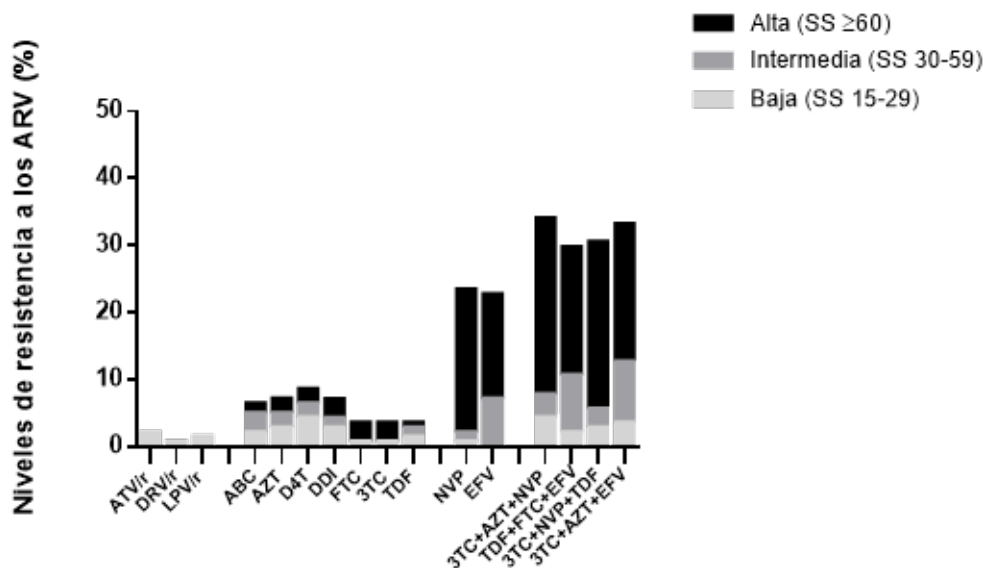


Fig. 1. Niveles de resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales. Los niveles de resistencia pretratamiento del VIH-1 por fármaco antirretroviral se estimaron de las secuencias proteasa-RT de VIH-1 empleando el algoritmo Stanford HIVdbtool (v 8.3). Los niveles de resistencia a los antirretrovirales de acuerdo a la puntuación de Stanford (SS) se clasificaron como: alto, ≥ 60 ; intermedio, 30-50; o bajo ($\geq 15-29$). Se muestra la resistencia pretratamiento del VIH-1 para las combinaciones terapéuticas empleadas con más frecuencia. ATV/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; D4T: estavudina; DDI: didanosina; FTC: emtricitabina; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir; NVP: nevirapina, EFV: efavirenz.

Los valores de prevalencia de resistencia pretratamiento en ambos períodos fueron superiores al 10 %. Valores de prevalencia de resistencia pretratamiento superiores al 10 % han sido reportados por países que han realizado estudios nacionales, tales como Namibia, Nicaragua, Uganda, Zimbabue y Argentina. ⁽⁵⁾ Otros países que implementaron estudios nacionales de resistencia pretratamiento del VIH-1 según la metodología de la OMS mostraron una prevalencia menor del 10 %, tales como Myanmar, Brasil, México, Camerún, ⁽⁵⁾ Sudáfrica ⁽⁶⁾ y Tailandia. ⁽⁷⁾

La no adherencia a la TARGA es un factor que ha contribuido a la rápida aparición de virus resistentes y la persistencia de variantes virales con mutaciones asociadas a la resistencia a los ARV en un individuo, ha posibilitado una prolongada "ventana de oportunidades" para la transmisión secundaria de virus resistentes en el momento en que la carga viral plasmática se encontraba elevada. ^(8,9) La detección de una mayor presencia de variantes del VIH-1 con mutaciones de resistencia pretratamiento en personas con menos de 25 años de edad indicó la transmisión de virus resistentes y su presencia en los primeros años de la infección. ⁽¹⁰⁾ Sin embargo, se detectaron variantes con mutaciones asociadas a resistencia en individuos infectados crónicamente con el VIH, lo que sustentó lo referido por varios autores sobre la persistencia de virus resistentes entre 3 y 10 años en individuos no tratados. ^(8,11) Además, la presencia de virus resistentes en sitios santuarios y la capacidad de integrarse al ADN de la célula del huésped ha favorecido la persistencia de las variantes de VIH-1 resistentes a los ARV. ⁽¹²⁾

Desde el 2001 Cuba comenzó la TARGA con el empleo de combinaciones de ITIAN y ITINAN producidos por la industria biofarmacéutica nacional, lo que ha beneficiado a más de 25 000 personas que viven con VIH. El empleo sostenido de la NVP o EFV en la primera línea terapéutica pudo favorecer la acumulación de mutaciones asociadas a la resistencia a estos medicamentos (K103N, G190A y Y181C) y la posterior transmisión de las variantes con estos cambios a la población. Diversos estudios llevados a cabo en población pretratamiento han descrito un aumento de la prevalencia de la resistencia del VIH-1 a los ITINAN desde el año 2001, a medida que se ha incrementado la cobertura de terapia ARV. En estudios realizados en varios países con la metodología de la OMS entre 2014-2016 la prevalencia de ITINAN en personas pretratamiento fue mayor en aquellos que habían estado expuestos previamente a ARV (21,6%), comparado con los no expuestos (8,3%) ($p < 0.0001$). ⁽¹¹⁾

El 14,9 % de los pacientes que participaron en la encuesta nacional presentaron valores de conteo de células CD4+ por debajo de las 200 células/mm³, lo que indicó la depresión

marcada de sus sistemas inmunológicos. En este grupo de personas la posible reinfección con variantes genéticas del VIH-1 diferentes a la causante de la infección primaria y que presentaban en su genoma mutaciones asociadas a resistencia a los ARV, podía ser una de las causas de detección de la resistencia pretratamiento. Varios estudios han asociado una mayor prevalencia de mutaciones de resistencia del VIH-1 en el subtipo B que en subtipos no B. ^(13,14)

En el presente estudio no se encontró asociación de las variantes virales descritas y la presencia de mutaciones de resistencia. Empero, se detectó una mayor presencia de mutaciones en la CRF20, 23, 24_BG, la cual ha aumentado su circulación en la población seropositiva cubana. ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ En el período 2009-2016 se describió un aumento de las URF. Estos recombinantes han sido frecuentes en las regiones donde circulan múltiples subtipos, tal como han referido varios estudios realizados en Cuba. ⁽¹⁸⁾

En el grupo de seropositivos cubanos diagnosticados entre 2009-2016 no se encontraron diferencias significativas entre las variantes genéticas del VIH-1 y la progresión clínica de la enfermedad en la muestra estudiada. Este resultado es similar al obtenido por Díaz *et. al.* ⁽¹⁹⁾ al analizar la asociación de los subtipos B y no B con la progresión a sida en 400 pacientes cubanos infectados por el VIH-1. Sin embargo, han diferido de los resultados descritos por un grupo de autores cubanos que asociaron a la CRF19_cpx con la rápida progresión a sida en pacientes recientemente diagnosticados. ⁽²⁰⁾ Estas diferencias han podido estar dadas en que el número de pacientes estudiados en el presente trabajo es superior (160 *versus* 95), donde 41 pacientes presentaron la variante CRF19_cpx y de ellos, 25 progresaron a sida durante el período que abarcó el estudio.

La comparación realizada de los estimados de supervivencia entre los grupos resistentes y no resistentes no mostró diferencias significativas. Estos resultados han concordado con lo referido por otros autores que han planteado que la rápida progresión clínica a sida o la muerte no está asociada a la presencia de variantes de VIH-1 resistentes a fármacos antirretrovirales, debido a que las mismas pueden ser menos patogénicas que las variantes salvajes. ^(21,22) Sin embargo, la importancia de realizar este tipo de estudios en individuos recientemente diagnosticados radica en alertar sobre la influencia negativa de la resistencia a los ARV y sería una contribución a mejorar la atención médica y la calidad de vida a las PVV.

De forma general, los resultados obtenidos en el período 2009-2016 evidenciaron la necesidad de continuar la vigilancia epidemiológica y la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que contribuyeran al cumplimiento acelerado de las metas enunciadas por la OMS. Dicha afirmación ha sido con-

firmada a través de los resultados obtenidos en la encuesta nacional de PDR, donde se evidenció que las combinaciones de fármacos empleados en la primera línea de tratamiento no serían efectivas en el 29,7 % de las PVV que comenzaran con 3TC+AZT+NVP y el 27,6 % de aquellos que iniciaran con ATRIPLA®, por lo que se valoró el cambio de las estrategias de tratamiento en Cuba.

La OMS ha recomendado no emplear los ITINAN en la primera línea terapéutica si la prevalencia de la resistencia del VIH-1 a esta familia de fármacos es superior al 10 % y de no ser posible, considerar la realización del ensayo genotípico de resistencia del VIH-1 a los ARV antes de prescribir el tratamiento. ⁽²³⁾ La no prescripción de ITINAN y la incorporación de dolutegravir (DTG), inhibidor de la integrasa en las combinaciones terapéuticas de primera línea en Cuba desde el cuarto trimestre del año 2018, constituyó una de las respuestas rápidas del MINSAP para enfrentar la resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales. ⁽²⁴⁾ Igualmente, la OMS ha descrito en el Plan de Acción Global para enfrentar la resistencia del VIH 2017-2021 un grupo de intervenciones a desarrollar, e inversión de recursos a nivel global y de país para guiar la respuesta frente a esta problemática. ⁽²³⁾

El monitoreo sistemático de los indicadores de alerta temprana de la resistencia del VIH y las intervenciones educativas y profilácticas en cuanto a la buena adherencia al tratamiento en las personas que viven con VIH –principalmente en los jóvenes y mujeres– permitirá mantener el logro alcanzado por Cuba de ser el primer país del mundo en eliminar la transmisión del VIH de la madre al hijo y contribuir a cumplir el tercer 90 de las metas 90, 90, 90 propuestas por la OMS para el año 2020. Dicha meta consiste en garantizar que el 90 % o más de las PVV con TARGA alcancen valores no detectables de carga viral del VIH-1.

Conclusiones

En el presente estudio se describió un aumento de la PDR del VIH-1 a los ITINAN en pacientes cubanos, lo que evidenció la necesidad de valorar el cambio a estrategias terapéuticas más óptimas y eficaces y fortalecer las acciones de prevención y vigilancia de la resistencia del VIH-1 a los ARV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett D, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks C. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Therapy*. 2008; 13 (2): 25-36.
2. Tang MW, Shafer RW. HIV antiretroviral resistance. *Scientific principles and clinical applications*. *Drug*. 2012; 72 (9): e1-e25.
3. UNAIDS [Internet] Report on the Global AIDS epidemic; 2015. Disponible en: http://www.unaids.org/global-report/default_en.htm UNAIDS/JC2502/1/E*. ISBN 978-92-9253-032-7.

4. WHO [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. Surveillance of HIV drug resistance in populations initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance). ISBN 978 92 4 1507 196.
5. WHO [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. July 2017. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. [p. 1-70].
6. Steegen K, Carmona S, Bronze M, Papathanasopoulos MA, van Zyl G, Goedhals D, et. al. Moderate Levels of Pre-treatment HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance detected in the first South African national Survey. *PLoS ONE*. 2016; 11 (12): e0166305. Doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.Pone.0166305>
7. Lertpiriyasuwat C, Surapol K, Pattaraprayoon N, Saeng-aroon S. National survey pre-treatment HIV drug resistance in Thai HIV-1 infected adults. *Journal of Human Virology and Retrovirology*. 2018; 6 (1): 20-28.
8. Little S, Frost S, Wong J K, Smith S M, Kosakovsky Pond S, Ignacio C, et. al. Persistence of transmitted drug resistance among subjects with primary human immunodeficiency virus infection. *J Virol*. 2008; 82 (11): 5510-5518.
9. Iyidogen P, Anderson KS. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug resistance. *Viruses*. 2014; 6: 4095-4139.
10. Yang WL, Kouyos RD, Böni J, Yerly S, Klimkait T, Aubert V, et al. Swiss HIV Cohort Study. Persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutations associated with fitness cost and viral genetic backgrounds. *PLoS Pathog*. 2015; 11: e1004722.
11. Pao D, Andrady U, Clark J, Dean G, Darke S, Fisher M, et al. Long term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37: 1570-1573.
12. Chargin A, Fangfang Y, Sang M, Srividyaabhuvanewari S, Knutsan G, Patterson BK. Identification and characterization of HIV-1 latent viral reservoirs in peripheral blood. *J. Clin. Microb*. 2015; 53 (1): 60-6.
13. Vercauteren J, Derdelinckx I, Sasse A, Boguert M, Ceunen H, De Roo A, et. al. Prevalence and epidemiology of HIV type 1 drug resistance among newly diagnosed therapy-naïve patients in Belgium from 2003 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(3): 355-362.
14. Li Y, Gu L, Han Y, Xie J, Wang H, Lv W, et. al. HIV-1 subtype B/ B' and baseline drug resistance mutation are associated with virologic failure: a multicenter cohort study in China. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Mar 1; 68(3):289-97.
15. Machado LY, Dubed M, Díaz HM, Ruiz N, Romay D, Valdés N, et. al. Transmitted HIV type 1 drug resistance in newly diagnosed Cuban patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29 (2): 411-414.
16. Perez L, Kouri V, Aleman Y, Abrahantes Y, Correa C, Aragonés C, et. al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1 therapy-naïve patients in Cuba. *Infect Genet Evol*. 2013; 16C: 144-150.
17. Machado LY, Díaz HM, Blanco M, Dubed M, Ruiz N, Martínez L, et. al. Emergence of the transmitted resistance of HIV-1 to antiretroviral drugs in Cuban patients during the period 2009-2016. *JIAS*. 2018; 21 (3): 44
18. Machado LY, Pintos Y, Díaz HM, Pérez L, Blanco M, Kourí V, Alemán Y, Martínez L, 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; 2(1):24-31.
19. Díaz HM, Lubian AL, Blanco M, Rolo F, Martínez N. Transmissibility and disease progression in group of individuals infected with

- different HIV-1 subtypes in Cuba. MEDIMOND. 2004. Vol. ISBN 88-7587-065-9.
20. Kourí V, Khouri R, Alemán Y, Abrahantes Y, Vercauteren J, Pineda-Piña AC, et. al. CRF19_cpx is an evolutionary fit HIV-1 variant strongly associated with rapid progression to AIDS in Cuba. *EbioMedicine* [Internet]. 2015; 2(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.01.015>
21. Lucas G, Gallant J, Moore R. Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing. *AIDS*. 2004; 18: 1539-1548.
22. Lucas G. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 55: 413-416.
23. WHO [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. Global action plan on HIV drug resistance 2017-2021. [p. 1-37].
24. MINSAP [Internet]. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional para el enfrentamiento a las ITS/VIH/sida 2019-2023. ISBN: 978-959-283-180-3.

Recibido: 08/10/2021
Aprobado: 13/01/2022

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la colaboración en el estudio de los siguientes colegas: por LISIDA a Carmen Nibot, Caridad Bárbara Rivero, Nancy Ruiz, Eladio Silva; del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras a Liodelvio Martínez y Karen Valdés; del Departamento de ITS/VIH/sida del MINSAP a José Joanes, Isis Cancio y María Isela Lantero. También agradecemos al Dr. Giovanni Ravasi de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) por su ayuda y asistencia en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos en la encuesta nacional.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Liuber Yans Machado Zaldivar, Madeline Blanco de Armas, Marta Dubed Echevarría, Héctor Manuel Díaz Torres, María Teresa Pérez Guevara
Curación de datos: Liuber Yans Machado Zaldivar, Héctor Manuel Díaz Torres, Neisy Valdés de Calzadilla
Análisis formal: Liuber Yans Machado Zaldivar, Madeline Blanco de Armas, Marta Dubed Echevarría, Héctor Manuel Díaz Torres
Investigación: Liuber Yans Machado Zaldivar, Héctor Manuel Díaz Torres, Madeline Blanco de Armas, Dania Romay Franchi, Enrique Noa Romero, Laura Sofía López Rizo, Anamary Suárez Batista
Metodología: Liuber Yans Machado Zaldivar, Héctor Manuel Díaz Torres, Madeline Blanco de Armas, María Teresa Pérez Guevara
Administración: Liuber Yans Machado Zaldivar
Supervisión: Madeline Blanco de Armas, Marta Dubed Echevarría, Mireida Rodríguez Acosta
Validación: Liuber Yans Machado Zaldivar, Héctor Manuel Díaz Torres, María Teresa Pérez Guevara
Visualización: Liuber Yans Machado Zaldivar, Madeline Blanco de Armas, Héctor Manuel Díaz Torres, Laura Sofía López Rizo, Marta Dubed Echevarría
Redacción-borrador original: Liuber Yans Machado Zaldivar
Redacción-revisión y edición: Liuber Yans Machado Zaldivar, Madeline Blanco de Armas, Marta Dubed Echevarría, Héctor Manuel Díaz Torres, María Teresa Pérez Guevara, Laura Sofía López Rizo, Mireida Rodríguez Acosta

Financiación

El estudio fue financiado por el Fondo Mundial para la lucha contra el Sida, tuberculosis y malaria. Las opiniones que se refieren en el estudio son emitidas por los investigadores involucrados en el estudio y no representan los puntos de vista u opiniones del Fondo Mundial para la lucha contra el Sida, tuberculosis y malaria. Los financiadores no participaron en el diseño del estudio, colección y análisis de los datos del estudio.

Cómo citar este artículo

Machado Zaldivar LY, Blanco de Armas M, Dubed Echevarría M, Díaz Torres HM, et. al. Resistencia pretratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 a fármacos antirretrovirales en Cuba: 2009-2017. *An Acad Cienc Cuba* [Internet]. 2022[citado en día, mes y año];12(3): e1154. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1154>

