



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

**FARMACORRESISTENCIA A LOS
ANTIRRETROVIRALES FRENTE AL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORA: HILLARY DAYANA HUANCA CUEVA

DIRECTOR: Q.F. JONNATHAN GERARDO ORTIZ TEJEDOR

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

**FARMACORRESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES
FRENTE AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORA: HILLARY DAYANA HUANCA CUEVA

DIRECTOR: Q.F. JONNATHAN GERARDO ORTIZ TEJEDOR

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Farmacorresistencia a los antirretrovirales frente al virus de inmunodeficiencia humana

Hillary Dayana Huanca Cueva hillary.huanca.07@est.ucacue.edu.ec Afiliación: Universidad Católica de Cuenca País Ecuador	Q.F. Jonnathan Gerardo Ortiz, MSc. Jonnathan.ortiz@ucacue.edu.ec https://orcid.org/0000-0001-6770-2144 Afiliación: Universidad Católica de Cuenca País Ecuador
--	--

RESUMEN

Introducción: La resistencia a los antirretrovirales es un problema que se genera por la asociación de las características propias del virus (variabilidad genética, adaptación a puertas de entrada, infección de reservorios, latencia y reactivación) y la inadecuada supresión vírica (adherencia y farmacocinética). El fallo en la adherencia o los niveles subóptimos de los fármacos, pueden provocar en la mayoría de los casos el desarrollo de mutaciones, disminuyendo las opciones terapéuticas del paciente. **Objetivo:** Analizar la farmacorresistencia a los antirretrovirales frente al Virus de Inmunodeficiencia Humana, mediante una revisión sistemática de estudios realizados durante la última década a nivel mundial. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de tipo sistemática, en la que se seleccionaron artículos, estudios originales con la finalidad de recolectar datos de bases científicas. Esta revisión seleccionó como fuentes de información las bases de datos, Pubmed, Science Direct y Lens.Org. Se incluyeron estudios originales publicados entre 2010-2023 en inglés y español. Siguiendo las etapas de la guía PRISMA 2020. **Resultados:** En el 98% de estudios prevalece la mutación en el Serotipo B (Algoritmo Stanford), se analizaron los tres grupos farmacológicos (NNRTIs, NRTIs y PI). Efavirenz y Lamivudina presentaron mutación en el 98% de los estudios en las posiciones K103N y M184V. Estos fármacos se usan en los tratamientos de primera línea. **Conclusión:** Los fármacos antirretrovirales de primera línea, presentan un riesgo mínimo a la resistencia frente al virus, por lo que se sugiere generar estrategias inmediatas de iniciación al tratamiento, es decir regímenes de segunda generación.

Palabras clave: Antirretrovirales; VIH; Farmacorrecistencia; mutaciones; genotipificación.

Drug Resistance to Antiretrovirals Against Human Immunodeficiency

Virus

ABSTRACT

Introduction: Resistance to antiretrovirals is a problem caused by the combination of the virus's characteristics (genetic variability, adaptation to entry points, infection of reservoirs, latency, and reactivation) and inadequate viral suppression (adherence and pharmacokinetics). Failure to adhere or suboptimal drug levels can often lead to the development of mutations, reducing the therapeutic options available to the patient. **Objective:** To analyze the pharmacoresistance to antiretrovirals against the Human Immunodeficiency Virus through a systematic review of studies conducted over the last decade worldwide. **Methodology:** A systematic literature review was conducted, selecting articles and original studies to collect data from scientific databases. This review included the databases PubMed, ScienceDirect, and Lens.Org as sources of information. Original studies published between 2010 and 2023 in English and Spanish were included, following the stages outlined in the PRISMA 2020 guidelines. **Results:** In 98% of the studies, the mutation in Serotype B (Stanford Algorithm) prevails. Three pharmacological groups (NNRTIs, NRTIs, and PIs) were analyzed. Efavirenz and Lamivudine exhibited mutations in 98% of the studies at positions K103N and M184V. These drugs are used in first-line treatments. **Conclusion:** First-line antiretroviral drugs present minimal risk for resistance against the virus; therefore, it is suggested that immediate strategies for treatment initiation be developed, which means using second-generation regimens.

Keywords: *Antiretrovirals; HIV; drug resistance; mutations; genotyping.*

INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que destruye progresivamente a los linfocitos CD4+ (a encargados de atacar células extrañas) generando susceptibilidad a desarrollar enfermedades por gérmenes que en individuos sanos no produce patología. Actualmente el VIH es considerado como una enfermedad crónica tratable, debido a la Terapia Antirretroviral (TAR) que luego de 40 años de investigación se han podido aprobar más de 30 medicamentos antirretrovirales, que buscan suprimir la carga viral plasmática del virus, restablecer y preservar la función inmunológica y reducir la morbilidad (1,2).

El tratamiento estándar se basa en la combinación de al menos tres medicamentos (Terapia antirretroviral de gran actividad TARGA), busca inhibir diversos pasos del ciclo replicativo viral (3). Los nuevos esquemas y antirretrovirales en programas de VIH y pautas actuales de la OMS, buscan implementar regímenes con alta potencia, menor toxicidad, altas barreras genéticas a la resistencia, superioridad en la supresión viral, rápida recuperación inmunológica y retención en el tratamiento, con el fin de poder ser usado con mayor facilidad a menor costo. El uso de regímenes de medicamento optimizados puede ayudar aumentar la tolerancia, adherencia y calidad de atención de pacientes con VIH (4,5).

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITRAN)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITRANN)
- Inhibidores de las proteasas reforzados (IP/r)
- Inhibidores de las integrinas (INSTI)
- Inhibidores de fusión (IF)

La prevalencia y vigilancia de la resistencia a los medicamentos contra el VIH (HIVDR) en las personas que inician y reciben TARV son fundamentales para garantizar la eficacia y sostenibilidad de la atención y tratamiento (6)

Existen factores que influyen en los objetivos de la TAR, uno de los principales inconvenientes asociados a la falla virológica, además de la toxicidad es la resistencia a los fármacos antirretrovirales. Esta no se da únicamente en pacientes con falla virológica, sino también en pacientes naive, debido a la transmisión de virus resistentes (resistencia primaria) (7).

La resistencia a los antirretrovirales es un problema que se genera por la asociación de las características propias del virus (variabilidad genética, adaptación a puertas de entrada, infección de reservorios, latencia y reactivación) y la inadecuada supresión vírica (adherencia y farmacocinética). El fallo en la adherencia o los niveles subóptimos de los fármacos, pueden provocar en la mayoría de los casos el desarrollo de mutaciones, disminuyendo las opciones terapéuticas del paciente (8).

Las resistencias genotípicas se generan como consecuencia de mutaciones puntuales en regiones del genoma viral encargado de codificar proteínas clave del ciclo viral (transcriptasa inversa y proteasa) (9).

Las mutaciones en la resistencia farmacológica en los genes de la transcriptasa inversa del VIH-1 y la proteasa, disminuyen la sensibilidad de los agentes antirretrovirales, siendo una causa importante en el fracaso del fármaco (10,11).

Las mutaciones en la integrasa se clasifican en tres grupos, según la base de datos de resistencia a VIH de Stanford (3):

- Mutación Mayor (substituciones no polimórficas, reducen la susceptibilidad de uno a más InSTI)
- Mutación accesoria (substituciones en posiciones no polimórficas o mínimamente polimórficas, que reducen la susceptibilidad en combinación con una o más mutaciones mayores)
- Mutaciones Misceláneas (no se asocian con la resistencia a los fármacos)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), generó un plan de acción global para el manejo de la resistencia a fármacos contra VIH. Tiene como finalidad identificar patrones de resistencia en cada región del mundo, de manera en la que se pueda aplicar métodos estratégicos en el tratamiento y a su vez limitar la expansión de cepas resistentes (12). Se debe sospechar de una resistencia a antirretrovirales, cuando los niveles de la carga viral aumentan (0,5 log) o permanecen detectables en mediciones repetidas (13).

Existen diferentes técnicas moleculares para la detección de aislados de VIH resistentes a los esquemas terapéuticos en uso. Actualmente los test genotípicos se usan comúnmente en la práctica clínica para la detección de dichos aislados. Las pruebas genotípicas consisten en analizar la secuencia del genoma viral que permite la identificación de mutaciones relacionadas con resistencia y/o resistencia cruzada en estudios previos.

El genotipado no analiza cuantitativamente el nivel de resistencia, sino proporciona un listado de mutaciones para interpretar cualitativamente, es decir cada mutación se expresa con un número precedido (posición del gen alterado) seguido de una letra (abreviatura del aminoácido) (9).

La OMS recomienda en países socioeconómicos pobres, no realizar las pruebas de genotipificación a los pacientes si no hay evidencia de adecuada adherencia al tratamiento, es decir que se debe realizar solo en pacientes con al menos un TARV de adecuada adherencia. Según varios estudios de cohortes en países como China, Sur de India, África Central, Estados Unidos y América Latina las mutaciones que se han encontrado con mayor frecuencia en el grupo de

NTRI son M18V y M184V, en el grupo NNTRI la más frecuente es K103N. Las mutaciones encontradas corresponden a pacientes expuestos a TARV (14).

El planteamiento y desarrollo de la revisión está enfocado en analizar los factores involucrados en la farmacorresistencia a los antirretrovirales, ya que se considera un desafío importante para la salud pública, por su elevada prevalencia, morbimortalidad y el costo de sus complicaciones. La presente investigación, tiene como finalidad aportar al conocimiento ya existente de la farmacorresistencia a los antirretrovirales frente al Virus de Inmunodeficiencia Humana con datos obtenidos de estudios de los últimos diez años, mediante una revisión sistemática de publicaciones disponibles actualmente sobre la farmacorresistencia a los TARV a nivel mundial.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo sistemática, en la que se seleccionaron artículos, estudios originales con la finalidad de recolectar datos de bases científicas para identificar las mutaciones que generan la resistencia al VIH-1. Esta revisión seleccionó como fuentes de información las bases de datos, Pubmed, Science Direct y Lens.Org. Se incluyeron estudios originales publicados entre 2010-2023 en inglés y español. Palabras clave: “Antirretrovirales”, “mutaciones”, “resistencia”, “TARV”, “VIH”, “Tratamiento primario”, “genotipificación”, “molecular” y operadores booleanos: AND, OR, NOT.

Estrategia de búsqueda: Antirretrovirales AND mutaciones, VIH AND mutaciones, TARV OR mutaciones, antiretroviral resistance

La selección de artículos se basó según los criterios de inclusión:

- Estudios con población con diagnóstico VIH-1 positivo
- Estudios con análisis moleculares (genotípica)
- Estudios que presenten pacientes con fracaso terapéutico
- Estudios que presenten pruebas genotípicas que abarquen las principales mutaciones, que generen resistencia a los antirretrovirales.
- Estudios realizados en las Américas, basados en la normativa de Stanford
- Base de datos experimentales y no documentales
- Estudios experimentales en pacientes adultos

Se identificaron 85 estudios los cuales mediante la aplicación del método PRISMA 2020 (15), se evaluaron título y resumen; 10 estudios fueron descartados por duplicación, y 55 fueron descartados por razones como: Revisiones y metanálisis (n=20), no cumplían con las variables de estudio (n=15), los estudios no realizaban experimentación (n=15). La revisión de texto completo se realizó en 35 estudios, los cuales (n=5) no evaluaban según Stanford, (n= 4) usaban otras terminologías, (n=6) identificaban la mutación en un solo fármaco en específico. Finalmente se seleccionaron 20 estudios que cumplían con los criterios de inclusión necesarios para la revisión.

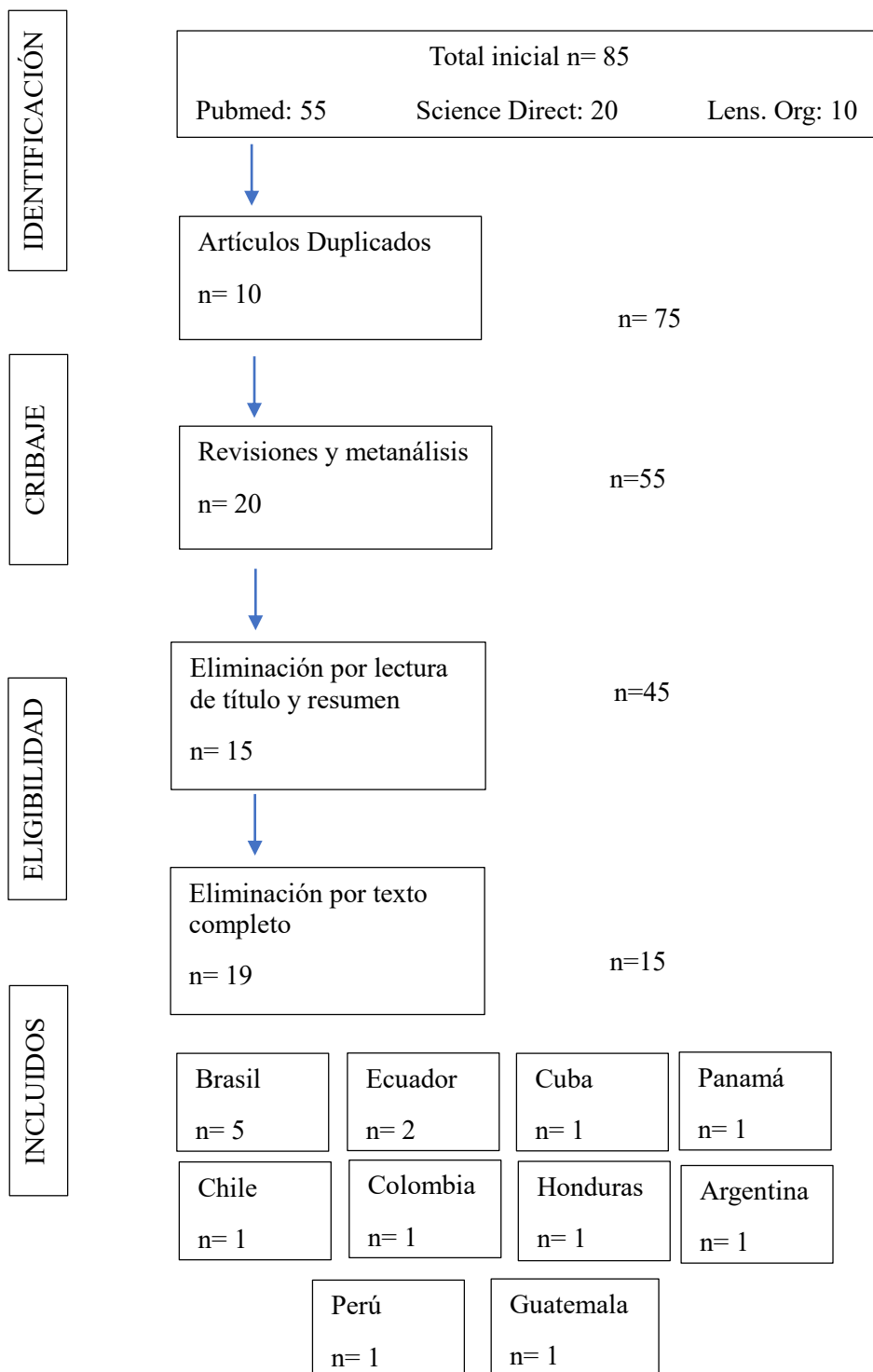


Figura 1 Flujograma usado para la selección de artículos base para la redacción del artículo basado en la declaración PRISMA.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la presente revisión se permitió identificar los fármacos del tratamiento antirretroviral que generan resistencia al Virus en estudios realizados en América Latina y el Caribe. Se recopilaron y analizaron 15 estudios, artículos originales relevantes de la última década, que realizan pruebas de resistencia a los fármacos contra el VIH que aportan en la decisión del tratamiento, garantizando la selección de un régimen de ART óptimo. Los 15 artículos cumplían con las variables de inclusión y exclusión, análisis en pacientes VIH positivo mayores de 18 años que presenten resistencia al menos a un fármaco antirretroviral, todos los estudios realizaron genotipificación por PCR, para identificar el fármaco que desarrollo resistencia a la posición de la mutación, siguiendo el algoritmo de Stanford (31). En el 98% de estudios prevalece la mutación en el Serotipo B (Algoritmo Stanford), se analizaron los tres grupos farmacológicos (NNRTIs, NRTIs y PI). Efavirenz y Lamivudina presentaron mutación en el 98% de los estudios en las posiciones K103N y M184V. Los fármacos antes mencionados se usan en los tratamientos de primera línea.

La investigación sobre la resistencia de los antirretrovirales a la infección por VIH a nivel mundial, es la base en el estudio de nuevos esquemas terapéuticos, mecanismos para el control de la infección y avance hacia el SIDA. Los resultados de este estudio aportan al sentido y enfoque que se debería dar al desarrollo de conocimientos para la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, alternativas de control en el caso de presentar resistencia a la infección y así evitar el progreso de la enfermedad.

La Guía EuroGuidelines Group for HIV Resistance (32), formula directrices clínicas y de laboratorio para el análisis de pruebas de resistencia del tratamiento contra el VIH-1 específicas en el entorno Europeo. Aunque existen estudios realizados en Europa y en países como Corea Sur, Corea del Norte, China que identifican la resistencia usando la lista de mutaciones de resistencia a las drogas de vigilancia (SDRM) de la Herramienta de Resistencia a la Población Calibrada de la Universidad Stanford la cual es actualizada anualmente (33).

En el periodo 2019-2021 se llevó a cabo un estudio de resistencia a los medicamentos antirretrovirales en España. El 79,8% de los pacientes fueron infectados por el subtipo B, la prevalencia de mutación se dio en la posición M184V, M184I para NRTIs y K103N para NNRTIs. El estudio sugiere un riesgo mínimo de virus resistentes a los medicamentos para el esquema de primera línea (34).

Un estudio en Grecia (2016-2019) realizó pruebas de resistencia genotípicas, en las que se basaron en el listado según Stanford, dando como resultado que los sitios que presentan con mayor frecuencia fue E138A (9,6%), K103N (6,4%) K101E(2,1), concluyendo que las infecciones del Subtipo no B predominan en la población de Grecia (33).

En 2018-2021 en Francia, Grecia, Italia, Portugal y España se evaluó la prevalencia de la resistencia los medicamentos frente al VIH-1. En los que se identificó que los pacientes estudio fueron infectados por subtipos no B y los fármacos NRTIs, en las posiciones M184V, M184I presentan mutación. Este estudio tuvo como objetivo presentar datos sobre la resistencia para integrar los regímenes de primera línea basados en la integración Europea (35).

En 2016 se hizo un estudio transversal en pacientes con interrupción de tratamiento antirretroviral en cinco regiones de China, la resistencia más común fue K103N, M184V, M184I y P225H, en pacientes infectados por el Subtipo C (36).

En el sureste de China se evaluaron en pacientes con terapia Naéve, es decir se incluyeron personas con terapia antirretroviral-nava que recibieron pruebas de resistencia a medicamentos antirretrovirales al inicio

de la base. Los resultados clínicos identificaron mutaciones albergadas en las posiciones 7215S, M184V y K70E relacionadas con NRTIs Este estudio concluyo que el esquema terapéutico de primera línea es adecuado para pacientes sin tratamiento contra el VIH (37).

ILUSTRACIONES, TABLAS, FIGURAS.

Tabla 1 Datos de relevancia en la selección de artículos para el desarrollo del artículo de revisión.

País	Periodo de estudio	Nº de muestras	Recuento células TCD4 (células/mL)	Carga viral plasmática (copias/mL)	Esquema Terapéutico	Algoritmo de resistencia (Stanford)	Referencia
Brasil	1998-2003	88	-	100.547	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipo No-B - Subtipo recombinante	(16)
Brasil	2017-2018	113	323	54.614	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipo no-B - Recombinante	(17)
Brasil	2013-2014	73	354	40	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipo No-B - Recombinante	(18)
Brasil	2002-2006	467	<150	1.000 a 30.000	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipo C - Subtipo F	(19)
Brasil	2004-2013	377	199.93	5.000 a 2.000	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - No Subtipo B	(20)
Ecuador	2013-2014	33	446	>20.000	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B	(21)
Ecuador	2013-2015	101	<200	>2.000	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipo No-B	(22)
Chile	2014-2018	220	365	39.150	- NRTIs	- Subtipo B	(23)

					- NNRTIs - PI		
Colombia	2008-2010	170	<500	>1.000	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B	(24)
Honduras	2013-2015	746	270	1000	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipos No-B - Subtipo Recombinante	(25)
Perú	2014-2015	132	282,6	2477.150	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B	(26)
Argentina	2011-2013	91	<350	62.100	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipos B/B - Subtipo B/F - Subtipo A	(27)
Cuba	2009-2017	610	371	68.000	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - No Subtipo B	(28)
Panamá	2016	102	340	4.800	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipo No-B	(29)
Guatemala	2019-2020	185	100	5.400	- NRTIs - NNRTIs - PI	- Subtipo B - Subtipo recombinante	(30)

NNRTIs (Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido), NRTIs (Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido), PI (Inhibidor de la proteasa)

Tabla 2 Características Genotípicas de los fármacos antirretrovirales según el abordaje terapéutico del artículo

Fármacos estudiados	Fármacos con mayor resistencia	Posición de mutación	Técnicas Moleculares de estudio	Referencia
EFV + 3TC + AZT	- EFV	- V179D - V179E - K103N	PCR	(16)
TDF + 3TC + DTG	- 3TC - TDF	- M184V - K70E	PCR	(17)
AZT, D4T, EFV, TDF, 3TC, NVP	- EFV	- K103N - G190A	PCR	(18)
	- 3TC	- M184V		
3TC, EFV, AZT, D4T, TDF, NFV, RTV	- 3TC	- M184V	PCR	(18)
	- AZT	- M41L - L210L		
	- EFV	- K103N - G190A		
D4T, ZDV, TDF, EFV, NVP	- EFV	- K103N - G190S	PCR	(20)
	- 3TC	- M184V		
EFV, NVP, ATV, LPV, NFV. IDV, DRV, 3TC, AZT, TDF	- AZT - 3TC	- F77L - M184V - M184I	PCR	(21)
	- EFV	- K103N - K103S		
	- 3TC	- M184V		

AZT, 3TC, EFV, NFV, LPV, TDF, ABC		- M184I	PCR	(22)
	- EFV - NVP	- K103N - K103S		
EFV, NVP, 3TC, ABC, RTV	- EFV - NVP	- K103N - K101E - G190E	PCR	(23)
	- 3TC	- M184V - M41L		
AZT, ABC, TDF, 3TC, NVP, EFV	- EFV - NVP	- K103N - K101E - G190S	PCR	(24)
	- 3TC	- M184V - M184I		
Esquemas generales NRTIs, NNRTIs, PIs	- NNRTIs	- K103N - K103S - G190A - G190E	PCR	(25)
	- NRTIs	- M184V - M184I - M41L		
TPV, AZT, RPV, EFV, NVP, DOR	- EFV - NVP	- K103N	PCR	(26)
Esquemas generales	- NNRTIs	- K103N	PCR	(27)
	- NRTIs	- M41L		
ABC, NVP, EFV, 3TC, AZT, TDF, FTC, ATV/r, DRV/r, LPV/r	- EFV	- K103N - K103S	PCR	(28)

	- 3TC	- M184V - M184I		
TDF + 3TC + EFV	- EFV	- K103N	PCR	(29)
AZT, ABC, D4T, EFV, NVP, ETR, NFV, FTC/3TC, LPV/r	- EFV - NVP	- K103N	PCR	(30)
	- FTC/3TC	- M184V - M184I		

EFV: Efavirenz, 3TC: Lamivudina, TDF: Tenofovir, AZT: Zidovudina, D4T: Estavudina, DTG: Dolutegravir, RTV: Ritonavir, NVP: Nevirapina, NFV: Nelfinavir, IDV: Indinavir, DRV: Darunavir, ABC: Abacavir, DOR: Doravirina, RPV: Rilpivirina, TPV: Tripanavir, FTC: Emtricitabina. ATV/r: Atazanavir/Ritonavir, DRV/r: Darunavir/ritonavir, LPV/r: Lopinavir/ritonavir

CONCLUSIONES

El presente estudio muestra que a nivel de América Latina y el Caribe son pocos los países que analizan las mutaciones que los fármacos antirretrovirales pueden generar frente al VIH. Estos estudios han permitido desarrollar nuevas estrategias a tratamientos y la implementación de nuevos esquemas terapéuticos, que no permitan la progresión del virus. Lo que se diferencia en los estudios analizados en China (secuenciación de Sanger), América (Geno2feno) y Europa (FASTA) es el método de secuenciación de la mutación que permiten identificar el patrón de resistencia basándose en la base de datos de Stanford. En países desarrollados para identificar con mayor exactitud la posición de la mutación se realiza estudios filogenéticos que complementan el genotipo. En las investigaciones prevalece las mutaciones en la posición K103N, M184V y M184I, en pacientes infectados por los subtipos no B. Los fármacos antirretrovirales de primera línea, presentan un riesgo mínimo a resistencia frente al virus, por lo que se sugiere generar estrategias inmediatas de iniciación al tratamiento, es decir regímenes de segunda generación.

LISTA DE REFERENCIAS

1. Nations U. United Nations. United Nations; [citado 4 de diciembre de 2023]. SIDA | Naciones Unidas. Disponible en: <https://www.un.org/es/global-issues/aids>
2. Gargallo Bernad C. Diagnóstico tardío en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la comunidad de Aragón. Oportunidades diagnósticas perdidas [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Zaragoza; 2017 [citado 4 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=202263>
3. Vanegas-Otálvaro D, Velilla PA, Velasquez CP, Rugeles MT, Diaz FJ, Acevedo-Sáenz L. Identificación de mutaciones asociadas con resistencia a inhibidores de la transferencia de cadena de integrasa en pacientes VIH-1 positivos naive para tratamiento antirretroviral en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2019;97-105.
4. Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA | NIH [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>
5. Antirretrovirales para pacientes con VIH se distribuyen con normalidad en todo el país – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/antirretrovirales-para-pacientes-con-vih-se-distribuyen-con-normalidad-en-todo-el-pais/>
6. Avila-Rios S, Sued O, Rhee SY, Shafer RW, Reyes-Teran G, Ravasi G. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 29 de junio de 2016;11(6):e0158560.
7. Afani S A, Gallardo O AM. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Revista chilena de infectología*. octubre de 2011;28(5):461-9.
8. Vásquez Y, Ilaraza J, Álvarez J, Álvarez J, Ruiz N, Morales M, et al. Resistencia primaria a terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

9. Pena López MJ, Febles MH, Medina Galindo JA, Pérez Jiménez RD. Resistencia del VIH-1 a los inhibidores de la integrasa en pacientes naïve en Gran Canaria en 2017. *Rev Esp Quimioter.* octubre de 2018;31(5):459-60.
10. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRAD APT randomi sed controlled trial. *The Lancet.* 26 de junio de 1999;353(9171):2195-9.
11. Makwaga O, Adhiambo M, Mulama DH, Muoma J, Adungo F, Wanjiku H, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus-1 drug-resistant mutations among adults on first- and second-line antiretroviral therapy in a resource-limited health facility in Busia County, Kenya. *Pan Afr Med J.* 2020;37:311.
12. La OMS pide actuar contra la amenaza de la farmacorresistencia del VIH [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/20-07-2017-who-urges-action-against-hiv-drug-resistance-threat>
13. Gutiérrez G C del R. Pruebas analíticas de resistencia a antirretrovirales en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1). *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel.* junio de 2007;38(1):28-33.
14. García López PL. Tipo de mutaciones del VIH en pacientes con terapia antirretroviral en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2009-2012. 2013;91-91.
15. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas - ScienceDirect [Internet]. [citado 17 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>
16. Dudley DM, Chin EN, Bimber BN, Sanabani SS, Tarosso LF, Costa PR, et al. Low-Cost Ultra-Wide Genotyping Using Roche/454 Pyrosequencing for Surveillance of HIV Drug Resistance. *PLoS One.* 4 de mayo de 2012;7(5):e36494.
17. Diaz RS, Hunter JR, Camargo M, Dias D, Galinskas J, Nassar I, et al. Dolutegravir-associated resistance mutations after first-line treatment failure in Brazil. *BMC Infect Dis.* 24 de mayo de 2023;23:347.
18. Corado A de LG, Bello G, Leão RAC, Granja F, Naveca FG. HIV-1 genetic diversity and antiretroviral drug resistance among individuals from Roraima state, northern Brazil. *PLoS One.* 16 de marzo de 2017;12(3):e0173894.
19. Toledo PVM, de Carvalho DS, Romagnoli L, Marcinko G, da Cunha CA, de Souza MN, et al. HIV-1 genotypic resistance profile of patients failing antiretroviral therapy in Paraná, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 1 de julio de 2010;14(4):360-71.
20. Lopes CAF, Soares MA, Falci DR, Sprinz E. The Evolving Genotypic Profile of HIV-1 Mutations Related to Antiretroviral Treatment in the North Region of Brazil. *Biomed Res Int.* 2015;2015:738528.
21. Santoro MM, Perno CF. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiology.* 17 de junio de 2013;2013:1-20.

22. González-González M, Correa-Sierra C, Hermida-Álava K, Machado-Díaz A, Gómez-Andrade LF, Castillo-Segovia M, et al. Análisis genético de las mutaciones presentes en las poblaciones virales en pacientes con infección por VIH-1 en Ecuador. *Revista chilena de infectología*. 2018;35(1):49-61.
23. Palma P. V, Leiva B. I, Durán P. M, Ramos V. V, Sánchez C, Beltrán B. C, et al. Prevalence of transmitted drug resistance in HIV-infected treatment-naive patients in Chile. *Revista médica de Chile*. noviembre de 2020;148(11):1550-7.
24. Martínez-Cajas JL, Mueses-Marín HF, Galindo-Orrego P, Agudelo JF, Galindo-Quintero J. Resistencia a fármacos en pacientes en tratamiento antirretroviral, Cali, Colombia, 2008-2010. *Biomédica*. diciembre de 2013;33(4):631-42.
25. Avila-Ríos S, García-Morales C, Tapia-Trejo D, Meza RI, Nuñez SM, Parham L, et al. HIV Drug Resistance Surveillance in Honduras after a Decade of Widespread Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 11 de noviembre de 2015;10(11):e0142604.
26. Yabar CA, Vilcarino GF, Espetia S, Yaya MG, Salinas G, García-Fernández L, et al. Resistencia transmitida en VIH-1 de pacientes provenientes de nueve departamentos del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 25 de junio de 2021;38:77-82.
27. Cecchini D, Castillo S, Vecchio C, Sandoval C, Cabral L, Iantorno PR, et al. RESISTENCIA PRIMARIA DE HIV EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUENOS AIRES. 2015;
28. Zaldivar LYM, Armas MB de, Echevarría MD, Torres HMD, Franchi DR, Calzadilla NV de, et al. Resistencia pretratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 a fármacos antirretrovirales en Cuba: 2009-2017. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 1 de septiembre de 2022;12(3):1154.
29. Moreno A, González C, Góndola J, Chavarría O, Ortiz A, Castillo J, et al. HIV-1 Low-Frequency Variants Identified in Antiretroviral-Naïve Subjects with Virologic Failure after 12 Months of Follow-Up in Panama. *Infectious Disease Reports*. agosto de 2023;15(4):436-44.
30. Vista de Resistencia transmitida de VIH-1 en pacientes sin exposición a tratamiento antirretroviral. Guatemala [Internet]. [citado 6 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/1400/1303>
31. HIV Drug Resistance Database [Internet]. [citado 18 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/>
32. Resistance TEG for H. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. *AIDS*. 16 de febrero de 2001;15(3):309.
33. Kantzanou M, Karalexi MA, Papachristou H, Vasilakis A, Rokka C, Katsoulidou A. Transmitted drug resistance among HIV-1 drug-naïve patients in Greece. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de abril de 2021;105:42-8.
34. Viñuela L, de Salazar A, Fuentes A, Serrano-Conde E, Falces-Romero I, Pinto A, et al. Transmitted drug resistance to antiretroviral drugs in Spain during the period 2019–2021. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(12):e29287.
35. de Salazar A, Viñuela L, Fuentes A, Teyssou E, Charpentier C, Lambert-Niclot S, et al. Transmitted Drug Resistance to Integrase-Based First-Line Human Immunodeficiency Virus

Antiretroviral Regimens in Mediterranean Europe. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de mayo de 2023;76(9):1628-35.

36. Li M, Liang S, Zhou C, Chen M, Liang S, Liu C, et al. HIV Drug Resistance Mutations Detection by Next-Generation Sequencing during Antiretroviral Therapy Interruption in China. *Pathogens*. 25 de febrero de 2021;10(3):264.

37. Lai J, Liu Y, Han X, Huang A, Lin J, Ao W, et al. Low Frequency of Integrase Inhibitor Resistance Mutations Among Therapy-Naïve HIV Patients in Southeast China. *Drug Des Devel Ther*. 26 de febrero de 2021;15:889-94.