



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EN: Asistencia e Investigación Sanitaria
ESPECIALIDADE: Fundamentos de Investigación Biomédica
Curso académico 2013-2014

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO:

**Características clínicas, virológicas e inmunológicas de los
nuevos diagnósticos de infección por VIH en el área
sanitaria de A Coruña en los últimos 10 años: evolución
clínica y respuesta al tratamiento antirretroviral**

Marta Grandal Fustes

A Coruña, 26 de Xuño de 2014

DIRECTORA:

Eva Poveda López

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	10
1.1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	11
1.1.1. Estructura del VIH-1	11
1.1.2. Ciclo viral	13
1.2. Epidemiología de la infección por VIH	14
1.2.1. Situación mundial de la epidemia	14
1.2.2. Epidemiología molecular del VIH-1	15
1.3. Características de la infección por VIH	16
1.3.1. Historia natural de la infección por el VIH-1	16
1.3.2. Curso clínico de la infección. Tipos de progresión	18
1.3.3. Clasificación de la infección por VIH-1	19
1.4. Tratamiento de la infección por VIH	21
1.4.1. Situación actual del tratamiento para VIH-1	21
1.4.2. Resistencia a los antirretrovirales	23
1.5. Objetivos	24
MATERIAL Y MÉTODOS	26
2.1. Diseño y ámbito de estudio	27
2.2. Sujetos de estudio	27
2.3. Variables de estudio	27
2.4. Caracterización genética de los aislados virales: resistencias basales a fármacos y subtipo genético	29
2.5. Análisis estadístico	31
RESULTADOS	33
3.1. Características basales de la población	34
3.2. Prevalencia de los nuevos diagnósticos en los últimos 10 años	36

3.3. Evolución clínica	37
3.4. Datos de laboratorio: subtipo genético y resistencias basales	38
3.5. Respuesta al tratamiento antirretroviral	40
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	47
ABREVIATURAS	54
ANEXOS	57

RESUMEN

Objetivos: Describir las tendencias temporales y las características de las nuevas infecciones por VIH en A Coruña en los últimos 10 años con el fin de establecer las mejores estrategias para el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta infección en nuestra área médica

Métodos: Se identificaron todos los pacientes diagnosticados *de novo* por VIH desde 2004 hasta Septiembre de 2013 en un área médica de referencia en A Coruña. Se determinaron los datos epidemiológicos, virológicos, inmunológicos y clínicos en el momento del diagnóstico. La evolución clínica y la respuesta al tratamiento antirretroviral también fueron evaluadas.

Resultados: Se identificaron un total de 521 pacientes durante el período de estudio. Principalmente eran hombres (83%) y su media de edad era de 38 años. En los últimos años el patrón de las vías de transmisión ha cambiado, incrementándose en homosexuales y reduciéndose en usuarios de drogas por vía intravenosa. En el momento del diagnóstico la mitad de los pacientes tenían una media de CD4 <350 células/ μ L y el 33% presentaba una enfermedad definitoria de SIDA.

Los subtipos no-B se determinaron en el 34,2% de los pacientes y el subtipo F fue el más prevalente. El subtipo F se encontró asociado principalmente a hombres que tienen sexo con hombres en comparación con el subtipo B.

En total, la tasa de transmisión de resistencias durante el período de estudio se ha reducido significativamente en los últimos 5 años. Tras un año desde el comienzo del tratamiento antirretroviral, el 74,6% consiguió una viremia indetectable. El análisis multivariante identificó que tener niveles de ARN-VIH <100.000 copias/mL en el diagnóstico era el único predictor positivo de respuesta al tratamiento. Durante el seguimiento, el 11% de los pacientes murieron. La presencia de una enfermedad definitoria de SIDA se asoció significativamente con la mortalidad.

Conclusiones:

El número de nuevos diagnósticos permanece estable en A Coruña desde 2008. Hay un alta prevalencia de diagnósticos tardíos (51%) y el 33% presentaba una enfermedad definitoria de SIDA. El subtipo no-B más prevalente fue el F (25,5%). Se observó un descenso en las tasas de transmisión de resistencias desde 10,2% a un 2,6% en los últimos 5 años. La mayoría de los pacientes comenzaron tratamiento antirretroviral en el primer año del diagnóstico y la mayoría alcanzaron niveles indetectables de viremia. Estos hallazgos apoyan la necesidad de facilitar el acceso a test diagnóstico para el VIH para reducir la tasa de diagnósticos tardíos de VIH, mejorar la evolución clínica y prevenir su transmisión.

ABSTRACT

Objectives: To describe temporal trend and characteristics of newly HIV diagnosed patients in A Coruña over the last 10 years, to establish the best strategies for HIV diagnosis, prevention and treatment in our medical setting.

Methods: All newly diagnosed patients for HIV infection from 2004 to September 2013 at a reference medical care in A Coruña were recorded. Epidemiological, virological, immunological and clinical data at the time of diagnosis were defined. The clinical outcome and response to antiretroviral therapy were also evaluated.

Results: A total of 531 newly HIV diagnosed patients were identified during the study period. The majority were male (83%) and their mean age was 38 years. In the last years the trend of routes transmission has changed, it has been increased in homosexuals and it has been reduced in intravenous drug users. At the time of HIV diagnosis, half of patients had a median CD4 counts < 350 cells/ μ L and 33% of them had an AIDS defining disease.

Non-B subtypes were recognized in 34.2% of patients and subtype F was the most prevalent. Subtype F was predominantly recognized in men who have sex with men compared to subtype B.

Overall, the rate of transmitted drug resistance over the study period was a significant decreased in the last 5 years. After one year of start the antiretroviral treatment, 74.6% achieved undetectable viremia. Multivariate analysis identified HIV-RNA < 100.000 copies/mL at diagnosis as the unique predictor of response to treatment. During follow-up, 11% of patients died. The presence of an AIDS-defining disease at the time of diagnosis was significant associated with mortality.

Conclusions: The number of newly HIV diagnosed patients is stable since year 2008. There is a high prevalence of late diagnosis (51%) and 33% of them had an AIDS defining disease. The most prevalent non-B

subtype was F (25.5%). Decreasing rates of transmission of drug resistance was observed from 10.2% to 2,6% in the last 5 years. Most of patients started antiretroviral therapy in the first year of diagnosis and the majority reached undetectable levels of viremia. These findings support the need to facilitate the access for HIV testing to reduce the rate of late HIV diagnosis, improve the clinical outcome and prevent HIV transmission.

INTRODUCCIÓN

1.1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

1.1.1. Estructura del VIH-1.

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El virus causante de la enfermedad fue aislado por primera vez en 1983 por Barre-Sinoussi¹ en el laboratorio de Luc Montagnier por lo que obtuvieron el Premio Nobel de Medicina en el año 2008. La infección por VIH se caracteriza por una destrucción masiva del sistema inmunitario siendo su principal diana de infección los linfocitos CD4+.

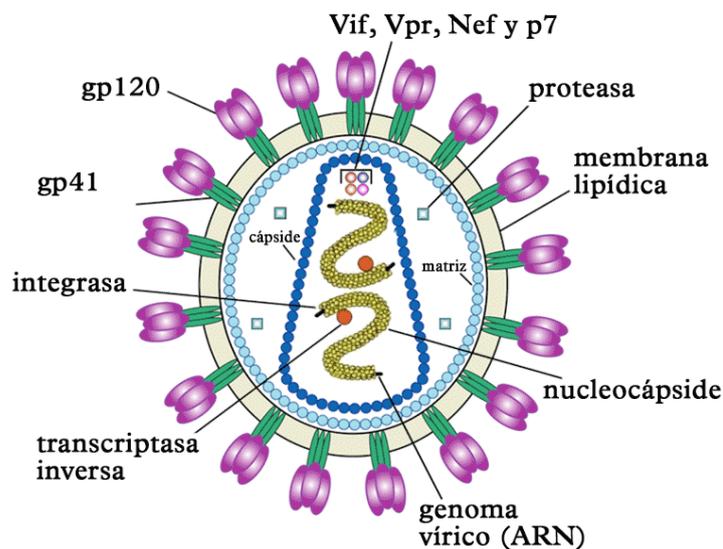


Figura 1. Estructura del VIH-1.

El VIH-1 pertenece a la familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*. Morfológicamente^{2,3} los viriones son una partícula esférica de 80 a 110 nanómetros, cuya estructura consta de 4 capas (**figura 1**): en su centro existe un **core** que alberga el material genético del virión: dos cadenas monocatenarias de ARN de polaridad positiva; así como las enzimas necesarias para el ciclo viral, transcriptasa inversa (RT) e integrasa (IN), y las proteínas de la nucleocápside p7. A continuación se encuentra la **capa**

de proteínas de la cápside viral formada por la proteína p24 y estabilizada por la proteína p6, seguida de la **matriz de la cápside** formada por la proteína p17 y que sirve de revestimiento interno de la envoltura viral externa siendo vital para la integridad del virión. Entre las proteínas de la cápside viral y la matriz de encuentra la proteasa viral (PR). La última capa es la **cubierta viral** que es una doble bicapa lipídica, que deriva de la membrana plasmática de la célula huésped, y en la que se insertan las proteínas gp120 y gp41. Gp41 es una proteína transmembrana en la que se fija la glucoproteína principal de superficie gp120 formando proyecciones globulares y que son utilizadas como lugares de fijación primaria a los linfocitos CD4 del huésped.

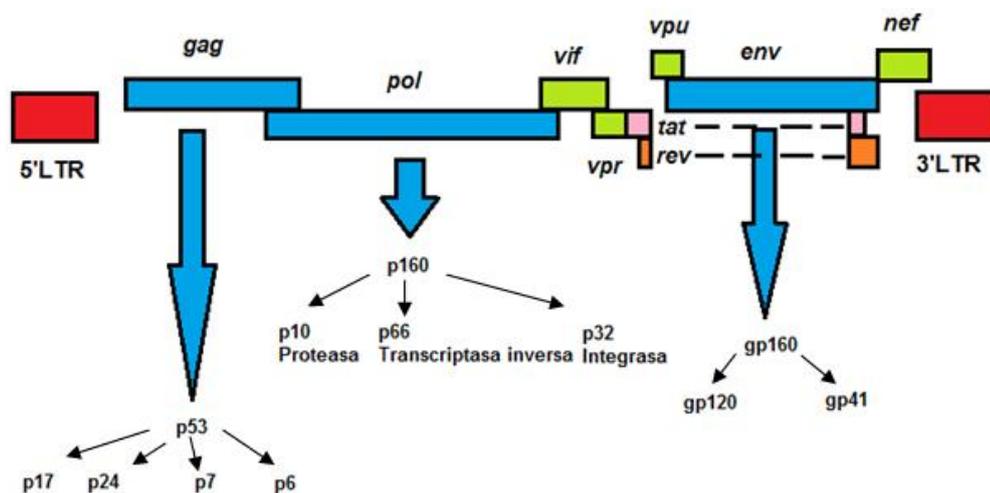


Figura 2. Estructura del genoma del VIH-1.

El genoma del VIH-1^{4,5} está formado por dos cadenas idénticas de ARN y tiene una longitud aproximada de 9,8 Kb. Estas moléculas de ARN están unidas entre sí por puentes de hidrógeno en sus extremos 5'. Estructuralmente, el genoma está formado por tres genes estructurales y siete genes reguladores (**figura 2**). Los genes estructurales, comunes a todos los retrovirus se denominan ***gag***, ***pol*** y ***env*** y codifican para las enzimas virales esenciales para el ciclo replicativo y para las proteínas

estructurales. Los genes reguladores se denominan: *tat*, *rev*, *vpr*, *vif*, *vpu*, *nef* y *vpt*, y entre otras funciones regulan la latencia o expresión del material genético viral.

1.1.2. Ciclo viral

El ciclo replicativo del VIH-1⁶ (**figura 3**) se inicia con la entrada del virus en la célula diana mediante la glicoproteína viral gp120 y el receptor celular CD4. Además, se requiere de la interacción del complejo CD4-gp120 con algún receptor de quimiocinas que actuarían como correceptor, siendo los más conocidos CCR5 y CXCR4, provocando un cambio conformacional en la glicoproteína gp41 que promueve la fusión de membranas y la internalización de la nucleocápside viral.

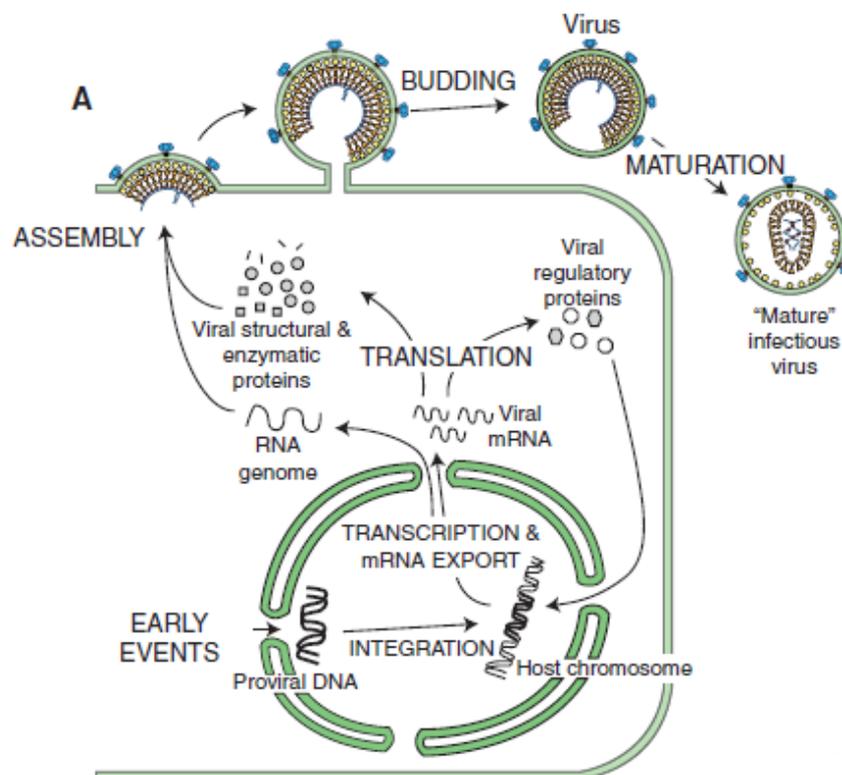


Figura 3. Ciclo replicativo del VIH-1.

Una vez que la nucleocápside penetra en la célula, se produce la transcripción reversa que genera una doble hebra de ADN duplicado a partir del ARN monohebra. Este ADN, también llamado *proviral*, es transportado al núcleo donde se integra en el genoma celular por acción de la integrasa.

El provirus integrado en el genoma de la célula diana puede permanecer latente durante largos períodos de tiempo o bien iniciar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático. La replicación del ADN proviral se inicia con la síntesis de ARN mensajero en forma de un único transcrito que es transportado al citosol y procesado en transcritos de distintos tamaños, que utilizando la maquinaria de la célula diana dan lugar a la formación de proteínas virales. Las proteínas virales una vez han sido sintetizadas y procesadas, finalmente se ensamblan con las moléculas de ARN constituyendo las nuevas partículas virales que por un proceso de gemación abandonan la célula diana.

1.2. Epidemiología de la infección por VIH

1.2.1. Situación mundial de la epidemia

La epidemia VIH/SIDA ha sido una de los mayores problemas de salud que se han producido a nivel mundial durante los siglos XX y XXI afectando tanto a países desarrollados como a países en vías de desarrollo. Cabe señalar que desde la aprobación del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en 1996, la infección por el VIH-1 se ha convertido en una enfermedad crónica para todos aquellos que tienen acceso al tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) son los principales organismos que se encargan de recopilar y publicar cada año los datos epidemiológicos referentes a la infección por VIH-1.

Actualmente, se estima que en el mundo hay aproximadamente más de 30 millones de personas infectadas por VIH⁷ (**tabla I**). Al año se registran más de 2 millones de nuevas infecciones y casi 2 millones de personas mueren anualmente por causas relacionadas con la infección por VIH. A pesar de que la incidencia y la mortalidad están en lento descenso en los últimos años de manera global, cuando se analizan los datos de Europa Occidental y Norteamérica, la incidencia permanece constante, con el consiguiente aumento de la prevalencia y la cronificación de la infección; apareciendo nuevas comorbilidades relevantes en esta población, como el elevado riesgo cardiovascular, el daño neurocognitivo o las alteraciones renales y del metabolismo del calcio.

Personas que viven con el VIH-1/SIDA	Total	35,3 millones
	Adultos	32,1 millones
	Mujeres	17,7 millones
	Niños (<15 años)	3,3 millones
Nuevas infecciones por el VIH-1	Total	2,3 millones
	Adultos	2,0 millones
	Niños (<15 años)	260.000
Defunciones causadas por el SIDA	Total	1,6 millones
	Adultos	1,4 millones
	Niños (<15 años)	210.000

Tabla I: Resultados globales de 2012 de la epidemia por VIH. Adaptado de ONUSIDA.

1.2.2. Epidemiología molecular del VIH-1

La infección por VIH-1 se caracteriza por presentar una elevada variabilidad genética debida principalmente a la alta tasa de error de la transcriptasa inversa y a la ausencia de mecanismos de reparación de errores y a la alta tasa de replicación del virus (10^{10} viriones/día). Además, son frecuentes los procesos de recombinación viral, que permite que el

virus intercambie información genética entre dos moléculas de ARN procedente de virus diferentes. De manera que en un organismo infectado por el VIH conviven diferentes variantes virales muy parecidas entre sí pero no idénticas, que se conoce como estructura de quasiespecies virales.

Las variantes del VIH-1 han sido clasificadas filogenéticamente⁸ en cuatro grupos diferentes: el grupo M (*major* o principal), el grupo O (*outlier* o extraño), el grupo N (no M, no O) y el grupo P (putative), este último de reciente descubrimiento. El grupo M es el más prevalente en todo el mundo y está dividido a su vez en 9 subtipos diferentes que se denominan por letras (A, B, C, D, F, G, H, J, K), y estos a su vez en subsubtipos que se denominan por números (A1, A2, etc), que presentan entre sí algunas diferencias en su epidemiología y en su distribución geográfica. En Europa Occidental el subtipo más prevalente es el subtipo B, pero a nivel global representa únicamente el 11% de las infecciones. A su vez, existen fenómenos de recombinación entre los subtipos, dando lugar a complejos patrones de intersubtipos (combinaciones de dos o más subtipos) que se han denominado como CRFs (*circulating recombinant form* o formas recombinantes circulantes). En la actualidad se han descrito 12 CRFs cuya distribución se asocia a diferentes poblaciones y regiones del mundo. El fenómeno de la diversidad del VIH puede tener importancia en relación a distintos aspectos de la enfermedad como diferencias a nivel de transmisión, progresión o respuesta al tratamiento.

1.3. Características de la infección por VIH

1.3.1. Historia natural de la infección por VIH-1

La infección por VIH es un proceso dinámico con una replicación viral persistente, y que se comporta como un proceso crónico en el que la mayoría de las manifestaciones clínicas son resultado del deterioro del

sistema inmune. El VIH elabora una serie de mecanismos que le permiten evadir de forma continuada el sistema inmune, fundamentalmente debido a la posibilidad de entrar en fase de latencia cuando infecta a sus células diana y a la capacidad de generar una gran variabilidad genética. Los niveles en plasma de ARN/VIH en copias/mL es la expresión de la replicación viral y por consiguiente de la cantidad de virus circulante, mientras que los niveles de linfocitos CD4+ son un reflejo de la intensidad del daño en el sistema inmune.

En la historia natural de la infección por VIH se pueden diferenciar 3 fases^{9, 10} (**figura 4**):

1) Primoinfección: Tras la infección por el VIH se produce un “período ventana” que suele durar de 1 a 3 semanas y que se caracteriza por una replicación masiva del virus lo que conlleva una viremia muy elevada en plasma así como por una caída de la cifra de linfocitos CD4 circulantes. Durante este período no se detectan anticuerpos específicos contra el VIH y en la mayoría de los casos este período es asintomático, o se manifiesta en un cuadro similar a la mononucleosis (*rash*, fiebre, adenopatías).

2) Período de latencia clínica o crónico de la infección: Una vez resuelto el período anterior, y coincidiendo con la aparición de la respuesta inmune, lo que se conoce como seroconversión, la carga viral y el número de células infectadas disminuyen hasta alcanzar un valor que se mantendrá estable durante la mayor parte del curso de la infección. Es un período de “latencia clínica”, aunque no virológica, en la que se establece un equilibrio dinámico entre la tasa de producción y el aclaramiento viral. Durante esta fase generalmente se produce una disminución gradual del número de linfocitos T CD4+. Esta caída conduce, transcurrido un promedio de 10 años, a la fase final de la infección, en ausencia de un tratamiento efectivo.

3) Fase de SIDA: Se asocia con una caída de los linfocitos T CD4+ por debajo de 200 CD4/mm³ y con un incremento de la viremia circulante. A partir de ese momento se desarrollan una serie de manifestaciones clínicas que pueden o no ser definitorias de SIDA, como son la presencia de infecciones y enfermedades oportunistas.

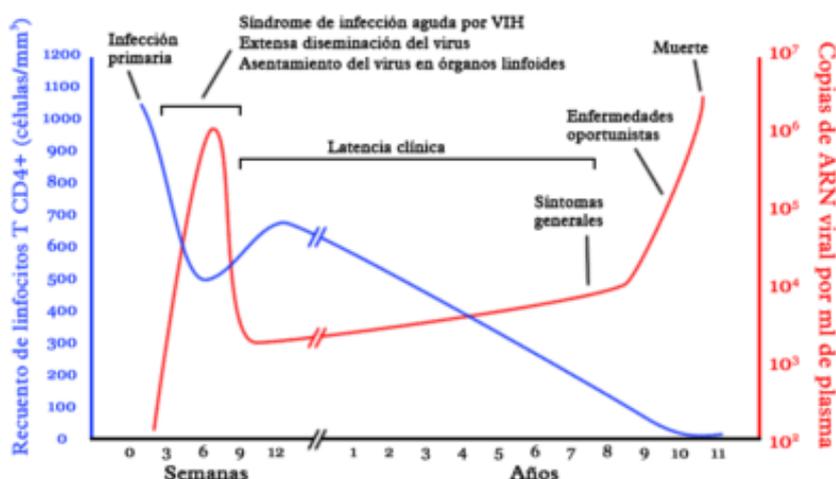


Figura 4. Evolución natural de la infección por VIH.

Tras el diagnóstico de SIDA la supervivencia es variable, aunque en ausencia de tratamiento no suele superar los 3 años.

1.3.2. Curso clínico de la infección. Tipos de progresión

Aunque la media del tiempo del período de latencia es de 10 años, se han podido caracterizar al menos tres tipos distintos de evolución:

- 1) Progresores típicos: la presentan la mayor parte de los individuos (70-80%), cuyo tiempo medio de fase de latencia es de 10 años.
- 2) Progresores rápidos: entre un 10-15% de los sujetos infectados por VIH-1 el paso a la fase SIDA se produce en tan solo dos o tres años de la infección. En este grupo de pacientes, puede que no se produzca la fase

de disminución de la viremia tras el pico de la primoinfección, y que estos niveles de viremia aumenten rápidamente.

3) No progresores o progresores lentos: constituyen un pequeño porcentaje de individuos (menos de un 5%) que no experimentan la progresión de la enfermedad durante largos períodos de tiempo, manteniendo niveles de linfocitos T CD4 dentro de un rango normal y niveles de viremia bajos.

1.3.3. Clasificación de la infección por VIH-1

La clasificación de los CDC^{11, 12} (Centers for Disease Control) entró en vigor en España en 1994. Esta clasificación evalúa la severidad de la infección por VIH teniendo en cuenta como principales factores la cifra de linfocitos T CD4+ y la presencia de comorbilidades y manifestaciones clínicas asociadas a la infección (**tabla II**). Se considera que un paciente está en etapa de SIDA si su nivel de CD4 es inferior a 200 cel/mm³ o si presentan eventos definitorios de SIDA.

Categoría según la cifra de CD4	Categorías clínicas		
	A Infección aguda o infección asintomática	B Infección sintomática no A no C	C Condiciones indicadoras de SIDA
1: >500 cel/mm ³	A1	B1	C1
2: 200-499 cel/mm ³	A2	B2	C2
3: <200 cel/mm ³	A3	B3	C3

Tabla II. Clasificación de los CDC para la infección por VIH.

INFECCIOSAS:

- Neumonía *Pneumocystis jiroveci*
- Toxoplasmosis encefálica
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Tuberculosis
- Micobacteriosis atípica diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Diarrea de más de 1 mes por *Cryptosporidium* o *Isospora belli*
- Candidiasis de esófago, traquea, bronquios o pulmón.
- Herpes simple de más de 1 mes o visceral
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Neumonías bacterianas comunitarias recidivantes (>2) en 1 año
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Salmonelosis sistémica no tífica

TUMORALES:

- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma No Hodgkin
- Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central
- Carcinoma Invasor de Cuello Uterino

OTROS MARCADORES:

- Síndrome de Desgaste o Consunción por VIH
- Encefalopatía por VIH

Tabla III. Situaciones clínicas definitorias de SIDA.

Categoría A: pacientes con primoinfección y asintomáticos, con o sin linfadenopatía generalizada persistente.

Categoría B: pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por VIH pero que no se encuentran dentro de la categoría C.

Categoría C: pacientes que han presentado algunos de los síntomas incluidos en la definición de SIDA (**tabla III**)

1.4. Tratamiento de la infección por VIH

1.4.1. Situación actual del tratamiento para VIH-1

En ausencia de una vacuna efectiva los fármacos antirretrovirales (ARV) constituyen la única herramienta terapéutica de la que se dispone para tratar la infección por VIH-1. De hecho, el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido disminuir la progresión a SIDA y aumentar la supervivencia de los pacientes infectados por el virus.

Los objetivos del tratamiento antirretroviral (TAR) son los siguientes¹³:

- Reducir los procesos mórbidos y prologar la duración y la calidad de la supervivencia.
- Restaurar y preservar la función inmunológica.
- Eliminar/suprimir la carga viral (CV) del VIH en plasma al máximo y de una forma prolongada en el tiempo.
- Prevenir la transmisión del VIH.

Conseguir la supresión viral requiere del uso de regímenes de ARV con al menos dos, y preferiblemente tres, fármacos activos de dos o más clases de fármacos. Cuando esta supresión no se consigue o se pierde se debe cambiar la combinación de fármacos activos. Dado el creciente número de fármacos hace plausible la supresión viral por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) en la mayoría de los pacientes. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los individuos infectados por VIH-1 desarrollarían una inmunosupresión progresiva, debido a la depleción de

linfocitos T CD4+, desembocando en enfermedades definitorias de SIDA y muerte prematura. Una supresión viral prolongada mejora la función inmunológica y la calidad de vida, con menores riesgos de padecer enfermedades definitorias y no definitorias de SIDA, prolongando la supervivencia de los pacientes.

Más de 20 ARV se encuentran actualmente aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)¹⁴ para el tratamiento de la infección por VIH-1. Estos ARV se clasifican en 6 familias distintas (**tabla IV**):

Familia	Acción	Fármacos
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)ido (ITIAN)	A nivel de la transcriptasa inversa viral bloqueando la síntesis de ADN a partir del ARN viral. Bloquean la enzima mediante su unión al centro activo de la misma.	Zidovudina Didanosina Estavudina Lamivudina Emtricitabina Tenofovir
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN)	A nivel de la transcriptasa inversa viral bloqueando la síntesis de ADN a partir de ARN viral. La diferencia radica en que se unen a otro sitio de la enzima, pero no a su centro activo.	Nevirapina Efavirenz Etravirina Ralpivirina
Inhibidores de proteasa (IP)	A nivel de la proteasa viral, que actúa en el proceso del procesado de transcritos virales para la regulación del	Saquinavir Ritonavir Lopinavir Atazanavir Fosamprenavir

	ensamblaje de nuevos viriones.	Tripanavir Darunavir
Inhibidores de la Integrasa (INI)	A nivel de la integrasa viral evitando que el virus pueda insertar su ADN en el material genético de la célula huésped.	Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir
Inhibidores de la fusión (IF)	Impiden la entrada del VIH-1 en las células huésped bloqueando la adhesión del VIH a las células inmunes y/o la disolución de la cubierta del virus con la membrana de la célula (fusión).	Enfuvirtida
Antagonistas de CCR5	Actúan bloqueando el correceptor celular CCR5 impidiendo la posterior fusión de las membranas viral y celular.	Maraviroc

Tabla IV. Clasificación por modo de acción y denominaciones de fármacos disponibles de las distintas familias de ARV.

1.4.2. Resistencia a los antirretrovirales

Alrededor de la mitad de los pacientes que están tomando TAR y que presentan una viremia detectable tienen virus con mutaciones de resistencia, al menos, a una familia de fármacos¹⁵. Puesto que los virus con estas mutaciones a menudo muestran resistencia a más de un fármaco, y dado que existe resistencia cruzada entre fármacos de una

misma familia, la aparición de resistencias compromete en muchas ocasiones la respuesta al tratamiento.

Las bases moleculares por las que se produce este fenómeno de resistencias se basan en la gran variabilidad genética del virus, debido fundamentalmente a las causas explicadas en el apartado 1.2.2. Dentro de la estructura viral de quasiespecies existen aquellas que presentan mutaciones asociadas con los diferentes ARV, de manera que bajo presión farmacológica y replicación viral activa se pueden seleccionar.. Las mutaciones de resistencia pueden adquirirse como consecuencia de la presión selectiva de los fármacos (resistencia adquirida) o bien pueden ser el resultado de la transmisión entre personas de un virus resistente (resistencia transmitida).

El TAR puede prevenir la aparición de virus resistentes y la acumulación de mutaciones. En el caso de algunos ARV se requiere de varias mutaciones para reducir la susceptibilidad al mismo (barrera genética alta), mientras que en el caso de otros ARV basta tan sólo con un único cambio (barrera genética baja).

1.5. Objetivos

Los objetivos del presente Trabajo de Fin de Máster son:

- Definir las características epidemiológicas, virológicas e inmunológicas y clínicas de los nuevos diagnósticos infectados por el VIH en el área sanitaria de A Coruña en los últimos 10 años.
- Realizar una evaluación de su evolución clínica y de su respuesta al tratamiento antirretroviral en función de las características basales en el momento del diagnóstico.

Los resultados obtenidos nos permitirán conocer aquellas características de los nuevos diagnósticos de VIH que puedan tener impacto en la

evolución de la infección y la respuesta al tratamiento, además de permitirnos identificar posibles medidas de actuación a nivel preventivo y de diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño y ámbito de estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo en base a los datos clínicos correspondientes 531 pacientes diagnosticados *de novo* en el Servicio de Medicina Interna B del Centro Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Provincia de Galicia, España.

El Centro Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), está integrado en la red del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), y atiende a una población de 501.526 habitantes.

El período de estudio es de 10 años y está comprendido entre el 1 de Enero de 2004 y el 31 de Septiembre de 2013.

2.2. Sujetos de estudio

Criterios de inclusión: Personas diagnosticadas *de novo* por infección por VIH con ELISA (+) y Western Blot reactivo confirmatorio, diagnosticadas entre el 1 de Enero de 2004 y el 31 de Septiembre de 2013 en el Servicio de Medicina Interna B del CHUAC.

Criterios de exclusión: Personas no diagnosticadas en el período de tiempo estipulado.

2.3. Variables de estudio

Se recogieron en una base de datos variables sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, virológicas y de laboratorio que se consideraron relevantes para el estudio. Además, se analizó su evolución clínica y la respuesta al TAR.

- a) Datos demográficos y epidemiológicos
 - Año de diagnóstico de infección por VIH

- Edad
 - Sexo
 - Procedencia
 - Vía de transmisión de la infección por VIH
 - Sexual
 - Heterosexual
 - Homosexual
 - Transmisión vertical madre-hijo
 - Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)
 - Transfusión de sangre previa a 1992.
- b) Datos clínicos
- Categoría CDC al momento del diagnóstico
 - Presencia de evento SIDA en el momento del diagnóstico y definir el tipo de evento.
 - Co-infecciones
 - Virus de la hepatitis C (VHC)
 - Virus de la hepatitis B (VHB)
 - Virus de la hepatitis A (VHA)
 - Enfermedades de transmisión sexual (ETS)
- c) Datos virológicos
- Carga viral en el momento del diagnóstico (ARN-VIH copias/mL)
 - CD4 en el momento del diagnóstico en células/ μ L
 - Subtipo genético VIH-1
 - Resistencias basales a fármacos activos
- d) Datos de evolución clínica de los pacientes
- Tiempo de seguimiento
 - Muerte
 - Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte
- e) Datos de respuesta al TAR

- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de TAR
- CD4 al inicio de TAR
- Régimen de TAR
 - 2 ITIAN + ITINAN
 - 2 ITIAN + IP
 - 2 ITIAN + INI
 - Otros
- Presencia de viremia indetectable al año de comenzar el TAR
- Tiempo transcurrido desde el inicio de TAR hasta alcanzar la viremia indetectable
- CD4 en el momento de alcanzar el nivel de viremia indetectable

2.4. Caracterización genética de los aislados virales: resistencias basales a fármacos y subtipo genético

Los métodos que se emplean actualmente para el estudio de resistencia del VIH-1¹⁶ incluyen los tests fenotípicos, que determinan en medios de cultivo la sensibilidad a los diferentes fármacos, y los tests genotípicos, que determinan la secuencia del gen de la transcriptasa inversa (RT) y de la proteasa (PR) del virus, detectando posibles cambios en la secuencia de la población viral al compararla con una cepa salvaje del virus. Los estudios genotípicos son los que se usan principalmente en la práctica clínica debido a que son más sencillos de realizar, y generan resultados en un menor tiempo y con un menor coste y su mayor reproducibilidad.

Los estudios de empleando un ensayo genotípico comercializado, el kit *TRUGENE HIV-1 Genotyping*¹⁷. El kit se basa en la amplificación y secuenciación de las secuencias de la RT y PR del gen *pol* a partir de una

muestra de plasma del paciente, y su posterior interpretación mediante un Software (el sistema *OpenGene DNA Sequencing System*). El Software alinea las secuencias del virus del paciente con una secuencia establecida como “estándar” o “tipo salvaje” e identifica las posiciones de las bases en las que pueda haber diferencias entre la secuencia del virus y la secuencia estándar.

En los pacientes a los que se realizó el estudio de resistencias a partir de *TRUGENE*, se identificaron las mutaciones que indicaban la transmisión de un virus resistente en pacientes *naïve*, es decir, pacientes que nunca han estado expuestos al TAR, teniendo en cuenta las mutaciones de resistencia recogidas en la Guía de Resistencias de la Red de Investigación en SIDA (RIS)¹⁸ (**tabla V**). Las principales mutaciones asociadas con resistencias a las diferentes familias de fármacos se resumen en la tabla.. Las mutaciones se describen utilizando una combinación de números y letras, la primera letra corresponde al aminoácido que correspondería al virus “estándar”, el número corresponde a la posición en el que este aminoácido se encuentra y la tercera letra corresponde el aminoácido por el que ha sido reemplazado el “estándar”.

La determinación del subtipo genético del VIH-1 se realizó a partir de la página web de la Universidad de Stanford (disponible en: <http://sierra2.stanford.edu/sierra/servlet/JSierra?action=hivseqSequenceInput>) que dispone de un programa de acceso libre y gratuito (*HIVseq Program: Sequence Analysis*), que determina el subtipo genético a partir de una secuencia de la RT o PR de la muestra problema. Esta secuencia se obtuvo previamente con el ensayo de *TRUGENE*.

Mutaciones de resistencia a ITIAN	Mutaciones de resistencia a ITINAN	Mutaciones de resistencia a IP
M41L	L100I	L23I
K65R	K101E/P	L24I
D67E/G/N	K103N/S	D30N
T69D	V106A/M	V32I
K70E/R	V179F	M46I/L
L74I/V	Y181C/I/V	I47A/V
V75A/M/T/S	Y188C/H/L	G48M/V
F77L	G190A/E/S	I50L/V
Y115F	P225H	F53L/Y
F116Y	M230I/L	I54A/L/M/S/T/V
Q151M		G73A/C/S/T
M184I/V		L76V
L210W		V82A/C/F/L/M/S/T
T215C/D/E/F/I/N/S/V/Y		N83D
K219E/N/Q/R		I84A/C/V
		I85V
		N88D/S
		L90M

Tabla V. Mutaciones de resistencia en pacientes *naïve*.

2.5. Análisis estadístico

Las características basales de las poblaciones de estudio se expresaron como medias (\pm desviación estándar) o medianas [rango intercuartil] en el caso de las variables cuantitativas; y como porcentaje con la estimación del intervalo de confianza al 95% en el caso de las variables cualitativas. En todos los estudios se comprobó la normalidad en la distribución de las diferentes variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables se utilizó una Chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher para variables cualitativas y

mediante el test T de Student o el test U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, en función de si se trataba de una variable con distribución normal o no, respectivamente. Para determinar las variables asociadas a los eventos de interés se realizó de nuevo la Chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher para variables cualitativas y los test de correlación de Pearson o Spearman para variables cuantitativas normales y no normales, respectivamente. Para los análisis multivariantes se utilizaron regresiones logísticas binarias en el caso de que la variable de interés fuese cualitativa y regresiones lineales en el caso de que la variable de interés fuese cuantitativa.

En todos los casos, se consideró estadísticamente significativo valores de “p” por debajo de 0,05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS v19.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

RESULTADOS

3.1. Características basales de la población

En el periodo de estudio, se identificaron 531 pacientes con nuevo diagnóstico de VIH-1. Las principales características de los pacientes en el momento del diagnóstico se describen en la **tabla VI**:

Características basales de la población		N=531
Demográficas epidemiológicas		
Hombres (%)		83
Edad (años)		38 ±11
Vía transmisión (%)		
Heterosexual		44
Homosexual (MSM)		38
UDPV		18
Estatus VIH		
Mediana CD4 (cel/mL)		348 (134-553)
Mediana ARN-VIH log (cop/mL)		4,96 (4,4-5,4)
Mediana CD4<350 cel/μL (%)		51
Eventos SIDA (%)		33
Neumonía Pn. jiroveci		41
Tuberculosis		23
Toxoplasmosis		6
Encefalopatía VIH/LMP		4
Linfoma		7
Candiadiasis esofágica		2
Otros		17
Co-infecciones (%)		
AgsHB positivo		2,3
Anti-VHC positivo		20
ETS		9

Tabla VI. Características basales de la población de estudio.

La mayoría eran varones (83%), con una edad media de 38 años. Las vías de transmisión de VIH fueron: heterosexual 44%, homosexual (HSH) 38% y usuarios de drogas por vía parenteral 18%.

En el momento del diagnóstico, la mediana de CD4 fue de 348 cel/ μ L y la mitad de los pacientes (51%) tenían un recuento de CD4 inferior a 350 cel/ μ L. La mediana de carga viral fue de 4,96 cop/ml.

Al diagnóstico, un 33% de los pacientes presentaban una enfermedad definitoria de SIDA. En la **figura 4** se representan las prevalencias en % de las enfermedades definitorias de SIDA con las que se diagnosticaron a los pacientes, siendo la primera causa de SIDA la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

Se identificó co-infección con VHB y VHC en un 2,3% y un 20% de los nuevos diagnósticos, respectivamente.

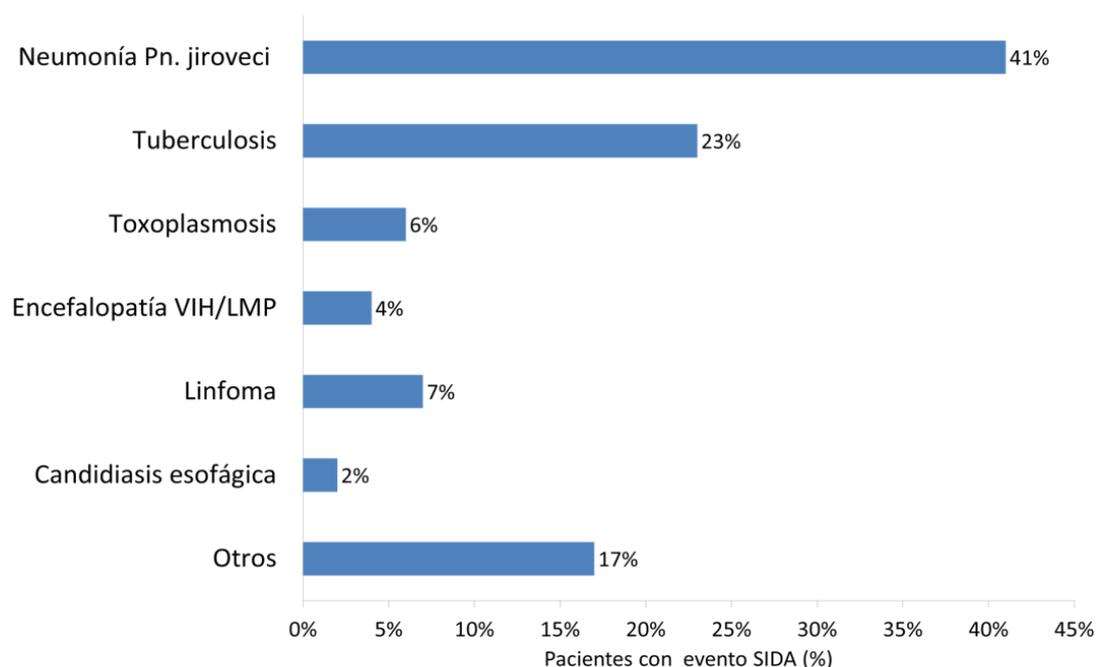


Figura 4. Prevalencia de las enfermedades definitorias de SIDA que presentaron los pacientes en el momento del diagnóstico.

3.2. Prevalencia de los nuevos diagnósticos en los últimos 10 años

Se ha realizado una estimación de las tasas de nuevos diagnósticos de infección por VIH del año 2004 al año 2013 (**figura 5**). El número de nuevos casos ha permanecido estable en los últimos 5 años (media de 62 casos/año que representan un 11,7% del total de pacientes por año).

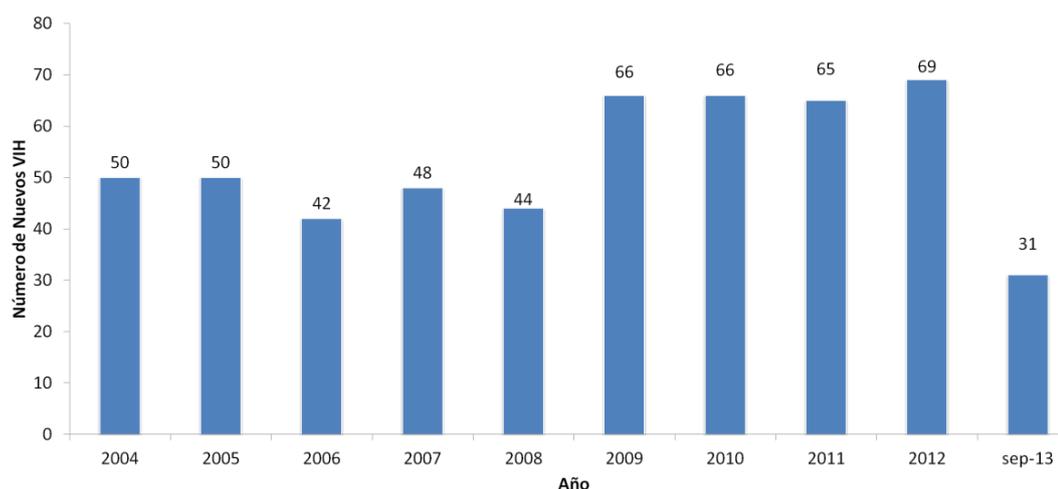


Figura 5. Distribución de los nuevos diagnósticos por VIH por año de diagnóstico.

En cuanto a la distribución de las vías de transmisión del virus por año de diagnóstico (**figura 6**), los usuarios de drogas por vía parenteral eran mayoritarios en los primeros años, pero se produjo un descenso progresivo de esta vía de contagio a costa de un aumento de la vía sexual (especialmente homosexual) ($p < 0,001$).

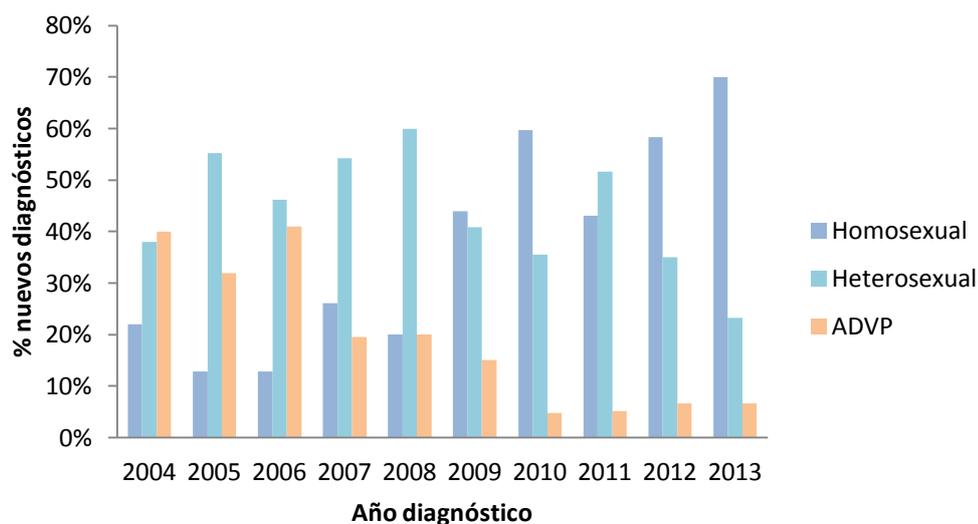


Figura 6. Distribución de los nuevos diagnósticos de VIH por año de diagnóstico y vía de transmisión del virus.

3.3. Evolución clínica

Durante el seguimiento, la mortalidad fue del 11% con una mediana de 27 meses hasta el evento muerte (**figura 7**). La presencia de un evento SIDA en el momento del diagnóstico se asoció de manera significativa con la mortalidad (OR 2,97 [1,34-5,98], $p=0,008$).

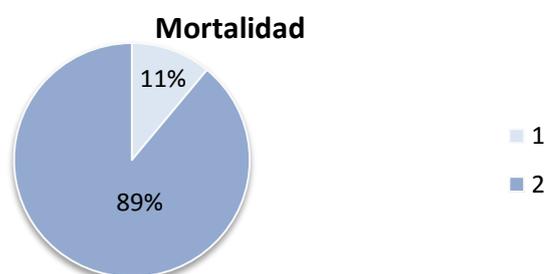


Figura 7. Porcentaje de mortalidad observada durante el seguimiento clínico de los nuevos diagnósticos.

3.4. Datos de laboratorio: subtipo genético y resistencias basales

Para los datos de subtipo genético y resistencias basales se analizaron los datos de 252 pacientes, puesto que no se disponía de la secuencia de RT y/o proteasa de todos los pacientes incluidos en el estudio.

En relación al subtipo genético (**figura 8**), el subtipo B continúa siendo el más prevalente en nuestra población (66%). Se identificaron subtipos no B en un 34,2% de los pacientes, con las siguientes frecuencias: subtipo F (25,5%), C (2,9%), CRF02_AG (1,8%), A (1,8%), G (1,1%), CRF01_AE (0,7%), K (0,4%).

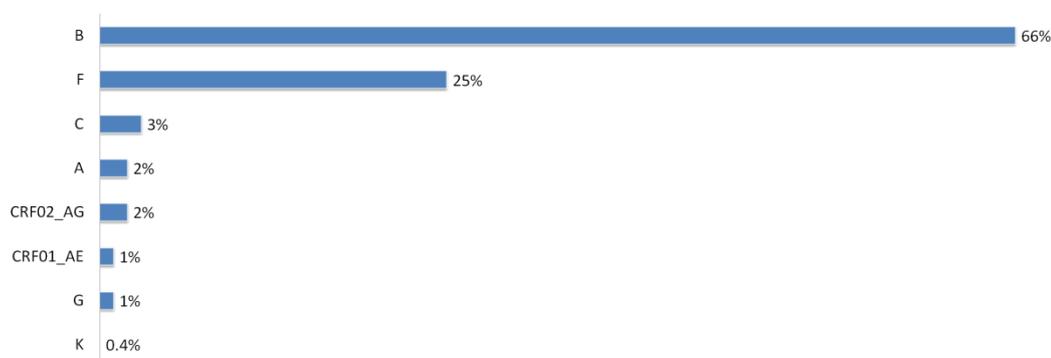


Figura 8. Distribución de los subtipos de VIH-1 y CRFs.

Se realizó un análisis para comparar la posible existencia en cuanto a las vías de transmisión del virus teniendo en cuenta los subtipos más prevalentes en esta población: subtipo B (n=182) versus subtipo F (n=70).

Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$) y el subtipo F se identificó principalmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en comparación con el subtipo B (79% vs. 41%) (**figura 9**).

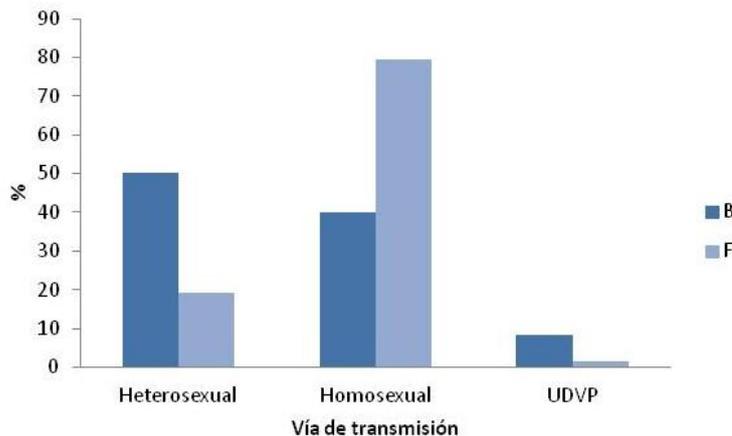


Figura 9. Distribución de las vías de transmisión del virus según el subtipo genético del VIH-1: B vs F.

En conjunto, se ha observado un descenso en la tasa de resistencias primarias durante el periodo de estudio desde un 10,2% (2004-2008) a un 2,6% (2009-2013) en los últimos 5 años ($p=0,02$) (**figura 10**). Las mutaciones de resistencia a fármacos transmitidas con mayor frecuencia fueron (**tabla VII**): T215REV (1.8%), K219QENR (1.4%) para los ITIAN; K103N (2.5%) para los ITINAN; y L90M (0.4%) para los IP.

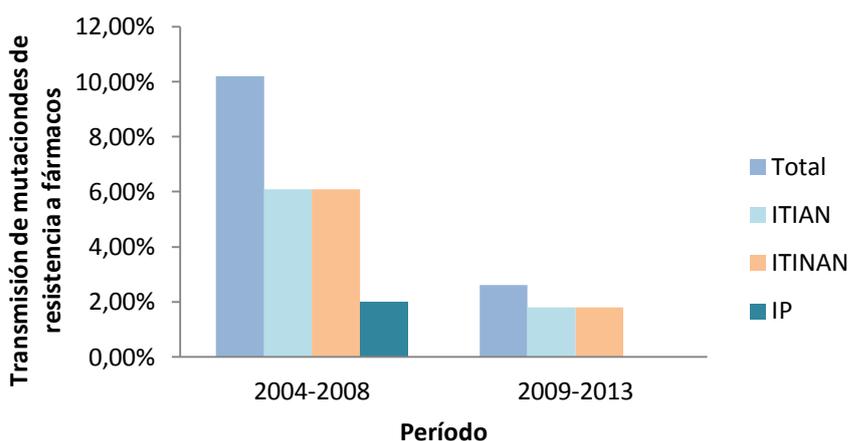


Figura 10. Tasas de transmisión de mutaciones de resistencia a fármacos en los períodos 2004-2008 y 2009-2013.

Prevalencia de mutaciones de resistencia a fármacos					
Mutaciones ITIAN (%)		Mutaciones ITINAN (%)		Mutaciones IP (%)	
M41L	0,4	K101EP	0,4	L90M	0,4
K65R	0,4	K103NS	2,5		
D67EGN	0,7	V106AM	0,4		
T69D	0,4	Y188CHL	1,1		
Y115F	0,4				
M184IV	0,4				
T215REV	1,8				
K219ENQR	1,4				

Tabla VII. Prevalencia de la transmisión de mutaciones de resistencia en los nuevos diagnósticos por VIH.

3.5. Respuesta al tratamiento antirretroviral

Las características de los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral y la respuesta al mismo durante el período de estudio se resumen en la **tabla VIII**.

Tras el diagnóstico, el 75% de los pacientes iniciaron TAR con las siguientes pautas: 2ITIAN+1ITINAN (47%), 2ITIAN+1IP (45%), 2ITIAN+inhibidor de la integrasa (5%), otros regímenes (3%) (**figura 11**). La mediana de CD4 al inicio de TAR fue de 211 cel/ μ L. Tras un año de seguimiento, el 74,6% de los pacientes alcanzaron viremia indetectable (ARN VIH < 20 cop/ml). En el análisis multivariante, la carga viral del VIH < 100.000 cop/ml al diagnóstico se identificó como único predictor de respuesta a TAR (OR 1.87 [1.28-2.58], $p=0.02$).

Descripción del tratamiento antirretroviral	
Pacientes en TAR (%)	75
Tiempo hasta inicio TAR (meses)	4 (1-18)
CD4 al inicio TAR (cel/ μ L)	211 (80-319)
Régimen de TAR (%)	
2 ITIAN + 1 ITINAN	47
2 ITIAN + 1 IP	45
2 ITIAN + IN	5
Otros	3
Viremia indetectable al 1º año TAR (%)	75
Tiempo hasta viremia indetectable (meses)	6 (4-10)
CD4 cuando viremia indetectable (cel/ μ L)	374 (250-533)

Tabla VIII. Descripción de las características del tratamiento antirretroviral y respuesta clínica durante el período de estudio

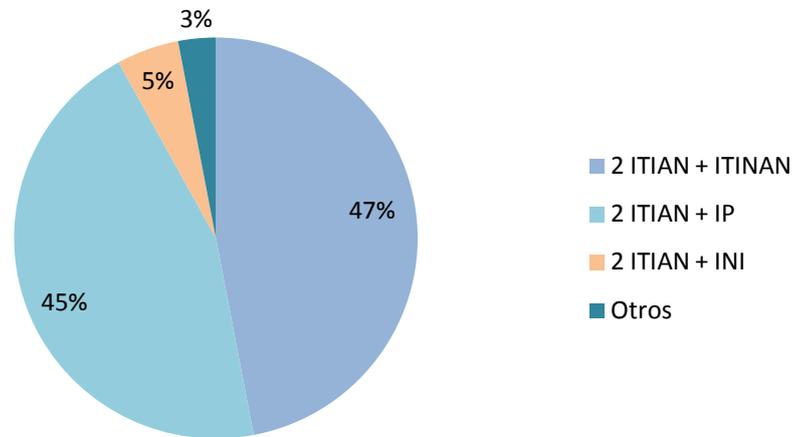


Figura 11. Prevalencia de las pautas terapéuticas al inicio del tratamiento

DISCUSIÓN

El número de nuevos diagnósticos por VIH se ha estabilizado en los últimos 5 años (62 casos/año) en el área sanitaria de A Coruña. La epidemia afecta principalmente a hombres (83%) jóvenes (media de edad de 38 años) siendo la transmisión sexual la principal vía de contagio de la infección (82%). Aunque en términos globales la epidemia por VIH tiene una vía de contagio principalmente sexual, esto no ha sido así a lo largo de los años. A partir del año 2006 se ha producido un importante descenso en los nuevos diagnósticos por infección por uso de drogas por vía intravenosa. A medida que se ha producido este descenso, los nuevos diagnósticos por infección por vía homosexual, han ido aumentando de una forma constante y paulatina. Por tanto, y aunque durante los últimos años el número de nuevos diagnósticos por año parece que se ha estabilizado, el patrón de vía de transmisión ha ido cambiando paulatinamente.

El diagnóstico precoz del VIH sigue siendo un reto y representa una oportunidad para el acceso precoz al tratamiento y para reducir el riesgo de transmisión. Las recomendaciones para el inicio TAR han ido cambiando con los años. Inicialmente, se recomendaba el inicio a partir de que el enfermo presentara una situación de inmunosupresión severa pero, con el paso de los años, con los resultados de muchos estudios se han ido modificando estas recomendaciones, adelantándose el inicio del TAR a fases más tempranas de la infección. A pesar de estas recomendaciones, y de las distintas campañas para el diagnóstico precoz de la infección por el VIH, el número de diagnósticos tardíos (menos de 350 CD4/mL al diagnóstico o enfermedad diagnóstica de SIDA) en distintos países europeos no ha descendido en los últimos años, acercándose, en algunos casos al 50%^{19, 20}. Los resultados obtenidos apoyan estos datos siendo la proporción de pacientes con diagnóstico tardío en nuestra área similar a la descrita en otras zonas de España y Europa. Además, un tercio de los pacientes, presentaban un evento SIDA en el momento del diagnóstico. Por ello, este estudio confirma que el

diagnóstico precoz sigue siendo un reto en nuestra población y que sería interesante realizar el test diagnóstico para la infección por VIH en los grupos poblacionales que tienen un mayor riesgo de contagio.

En el presente estudio se ha evaluado la prevalencia de los subtipos del VIH-1 y de las mutaciones de resistencia de la RT y la PR en pacientes *naïve* de nuevo diagnóstico. Nuestros datos muestran que el subtipo B es el que predomina en nuestra región con una frecuencia similar, aunque algo más baja, a la que se ha aportado desde otras regiones de España y Francia^{21, 22}; en España y el oeste de Europa esta suele oscilar en torno al 80%-90% y en nuestra población esta no llega al 70%. La prevalencia de los subtipos no-B se ha incrementado en los últimos años en países occidentales debido fundamentalmente a los movimientos poblacionales. Las variantes no-B más comunes en España son las formas recombinantes CRF02_AG²³ seguidas del subtipo G. Sin embargo, en nuestra área sanitaria, destaca la alta prevalencia de subtipo F (25%), un subtipo infrecuente a nivel nacional y mundial, con una prevalencia en torno al 1%, encontrado principalmente en África (Congo) y Sudamérica (Brasil). En Europa, el subtipo F tiene una prevalencia inusualmente elevada en Rumanía (>70%)²⁴ debido a la transmisión parenteral en niños durante la década de los 80. Además, recientemente se ha visto extendido entre hombres heterosexuales italianos²⁵. Se han comparado las vías de transmisión de ambos subtipos para ver si alguno de ellos se encuentra más extendido dentro de un colectivo u otro. Los resultados han mostrado que el subtipo F se transmite principalmente en HSH.

Además del subtipo genético, se han identificado las mutaciones de resistencia primarias presentes en la población de estudio. Las guías de tratamiento antirretroviral recomiendan identificar la presencia de mutaciones de resistencia antes de comenzar el tratamiento ya que se asocia con una respuesta virológica subóptima limitando las opciones de fármacos activos contra el virus. Aproximadamente, la prevalencia de la

transmisión de mutaciones de resistencia varía a nivel europeo entre un 9% y un 24% y en España entre un 3% y un 15%^{26, 27}. Los datos obtenidos han mostrado que el perfil de resistencias primarias en nuestra área sanitaria es similar al descrito en la población española, donde también se ha observado una disminución en las tasas de resistencias en los últimos años. La tasa de transmisión de resistencias fue mayor para ITIAN, seguido de ITINAN y por último para IP. Algunos estudios han propuesto que esta disminución en la transmisión de resistencias puede ser debida al aumento de subtipos no-B en Europa, ya que estos habrían estado menos expuestos al TAR^{28, 29}.

Aunque los resultados muestran similitudes a los descritos en otros estudios españoles y europeos, la elevada prevalencia del subtipo F hace que no podamos extrapolar nuestros datos a estas regiones, constituyendo esto una posible limitación del estudio. En cualquier caso, resulta interesante conocer estas características diferenciales de la población de infectados por VIH en A Coruña con el fin de desarrollar estudios futuros que permitan determinar si existe un patrón diferente de progresión de la enfermedad o de respuesta al TAR entre los distintos subtipos con el fin de optimizar las estrategias terapéuticas de las que se dispone.

En resumen, las personas con infección por VIH en nuestra área sanitaria son todavía en gran número diagnósticos tardíos. Esto implica la necesidad de realizar un cribado de VIH sobre los principales grupos de riesgo con el fin de detectar a estos pacientes en fases más tempranas de la enfermedad, para intentar preservar el deterioro de su sistema inmunológico, maximizar la respuesta al TAR y optimizar su evolución clínica. Se ha caracterizado la elevada presencia del subtipo F en nuestra población, principalmente en HSH, revelando así una particularidad de la población gallega infectada por VIH en comparación con el resto de España y Europa. Se necesita de más estudios futuros para determinar la

relevancia de la posible existencia de características diferenciales en relación a los diferentes subtipos.

CONCLUSIONES

1. El número de nuevos diagnósticos se mantiene estable desde el año 2008.
2. Se ha determinado una disminución en los últimos años en la transmisión por UDVP y un aumento en el colectivo homosexual.
3. La prevalencia de diagnósticos tardíos es elevada (51%) y hasta un tercio cumplen criterios de SIDA.
4. La presencia de un evento SIDA al diagnóstico se asoció significativamente con la mortalidad.
5. El subtipo no-B más prevalente es el subtipo F (25,5%).
6. El subtipo F se encuentra mayoritariamente HSH.
7. Se observó una disminución de la tasa de resistencias primarias desde el 10,2% (2004-2008) al 2,6 (2009-2013), representando una reducción del 7,6% en los últimos 5 años.
8. La mayoría de los pacientes inician TAR en el primer año de diagnóstico y alcanzan una supresión completa de la viremia.
9. La carga viral del VIH < 100.000 cop/mL al diagnóstico se identificó como único predictor de respuesta al TAR.
10. Es necesario favorecer el acceso a las pruebas diagnósticas del VIH para reducir la tasa de diagnósticos tardíos, mejorar el pronóstico de los nuevos pacientes VIH y el riesgo de transmisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barre-Sinoussi F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599):868-71.
2. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev*. 1993; 57:183-289.
3. Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
4. Frankel AD, Young JA. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Annu Rev Biochem*. 1998; 67:1-25.
5. Gaynor R. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression. *AIDS* 1992; 6:347-63.
6. Sundquist W I, Kräusslich H G. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012; 2(7):a006924.
7. WHO/UNICEF/UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/>.
8. Paraskevis, D, Hatzakis, A. Molecular epidemiology of HIV-1 infection. *AIDS Rev*. 1999; 1:238-49.
9. Sabin C. A., Lundgren J.D. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8(4):311-17.
10. Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. *Clin Dermatol*. 2000; 18(4):389-99.
11. CDC. Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy virus infections. *MMWR*. 1986; 35:334-39.
12. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*. 1986; 36(Suppl 1):3-16. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents.
13. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human

Services. Disponible en:
<http://aidsinfo.niv.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

14. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Disponible en:
<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>.
15. De Mendoza C, Garrido C, Corral A, et al. Changing rates and patterns of drug resistance mutations in antiretroviral experienced HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23:879-85.
16. Nogales M C, Serrano MC, Bernal S, et al. Estudio de resistencia mediante el sistema de genotipificación TRUGENE HIV-1y análisis de concordancia entre algoritmos basados en reglas y el genotipo virtual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(3):149-55.
17. Kuritzkes D R, Grant R M, Feorino P, et al. Performance characteristics of the TRUGENE HIV-1 Genotyping kit and the opengene DNA sequencing system. *Journal of clinical microbiology*. 2003, 41(4):1594-99.
18. Red de investigación en SIDA (RIS). Guía de resistencias a los antirretrovirales 2013. Disponible en:
http://reticris.onmedic.es/Portals/0/web2012/Plataformas/Resistencias/Guia%20de%20Resistencias/DEFINITIVO_Guia_R_a_ARV_201302.pdf.
19. Helleberg M, Engsig FN, Kronborg G, Laursen AL, Pedersen G, Larsen O, et al. Late presenters, repeated testing, and missed opportunities in a Danish nationwide HIV cohort. *Scand J Infec Dis*. 2012; 44:282-88.

20. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges. *AIDS Care*. 2009; 21:284-93.
21. Couturier E, Damond, F, Roques P, et al. HIV-1 diversity in France. 1996-1998. *AIDS*. 2000; 14(3):289-96.
22. McConnell, M J, Docobo-Perez F, Mata R C, Fernandez-Cuenca F, Viciano P, Lopez-Cortes L F, et al. Molecular epidemiology of HIV type 1 in newly diagnosed patients in southern Spain. *AIDS research and human retroviruses*. 2000; 24(6):881-87.
23. Treviño A, Soriano V, Rodríguez C, Arredondo M, Rivas P, Herrero-Mendoza D, et al. Changing rate of non-B subtypes and coinfection with hepatitis B/C viruses in newly diagnosed HIV type 1 individuals in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27:633–38.
24. Apetrei C, Necula A, Holm-Hansen C, Loussert-Ajaka I, Pandea I, Cozmei C, et al. HIV diversity in Romania. *AIDS*. 1998; 12:1079–85.
25. Lai A, Simonetti F, Zehender G, De Luca A, Micheli V, Meraviglia P, et al. HIV-1 subtype F1 epidemiological networks among Italian heterosexual males are associated with introduction events from South America. *PLoS One*. 2012; 7:e42223.
26. Monge S, Guillot V, Alvarez M et al. Analysis of transmitted drug resistance in Spain in the years 2007-2010 documents decline in mutations to the non-nucleoside drug class. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:E485-E490.
27. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint Project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11:363-71.
28. Bracciale L, Colafigli M, Zazzi M et al. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1 infected patients in Italy: evolution

over 12 years and predictors. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64:607-15.

29. De Mendoza C, Garrido C, Poveda E et al. Changes in drug resistance patterns following the introduction of HIV type 1 non-B subtypes in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009; 25(10):967-72.

ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico

ARV: Antirretroviral

CCR5: C-C chemokine receptor type 4

CDC: Centers for Disease Control

CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

CRF: *circulating recombinant form* o formas recombinantes circulantes

CV: Carga viral

CXCR4: CXC chemokine receptor 4

FDA: Food and Drug Administration

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

IF: Inhibidores de fusión

IN: Integrasa

INI: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos

ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos

Kb: Kilobases

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

PR: Proteasa

RT: Transcriptasa inversa

SERGAS: Servicio Galego de Saúde

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAR: Tratamiento antirretroviral

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral

VHA: Virus de la hepatitis A

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis c

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

ANEXOS

PRESENTACIONES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES:

- Pernas B, Mena A, **Grandal M**, Cañizares A, Moldes L, Pedreira JD, Castro-Iglesias A, López-Calvo P, Vázquez-Rodríguez P, Rodríguez-Osorio I, and Poveda E. *Clinical, virological and immunological characteristics of newly HIV diagnosed patients in a medical reference area of Spain over the last 10 years: Still high, still late*. 21º Congreso Internacional del CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), Boston (3-6 Marzo de 2014).
- Berta Pernas, Álvaro Mena, José D Pedreira, Ángeles Castro-Iglesias, Soledad López, Pilar Vázquez, Iria Rodríguez-Osorio, **Marta Grandal** y Eva Poveda. *Características clínicas, virológicas, inmunológicas de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en el área sanitaria de A Coruña entre los años 2004 y 2012: Evolución clínica y respuesta al tratamiento antirretroviral*. V Congreso Nacional de GeSIDA, Sitges (19-23 Noviembre de 2013).
- Pernas B, Mena A, **Grandal M**, Cañizares A, Moldes L, Pedreira JD, Castro-Iglesias A, López-Calvo P, Vázquez-Rodríguez P, Rodríguez-Osorio I, and Poveda E. *Clinical, virological and immunological characteristics of newly HIV diagnosed patients in a medical reference area of Spain over the last 10 years: Still high, still late*. 12º European HIV & Hepatitis Workshop 2014, Barcelona (26-28 Marzo de 2014).