

Tests de resistencia genotípica en pacientes con fracaso terapéutico

Cecilia Cabrera^a y Bonaventura Clotet^{a,b}

^aFundación irsiCaixa. ^bUnidad Clínica VIH. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) ha ido evolucionando desde la administración de monoterapias hasta la de regímenes de combinación que actualmente incluyen tres o más fármacos antirretrovirales activos. Los inhibidores de transcriptasa inversa, los inhibidores de la proteasa (IP), y más recientemente los inhibidores de fusión se han introducido secuencialmente en la terapia antirretroviral. La administración de estos regímenes de combinación ha contribuido a una supresión sostenida de la carga viral, a una restauración y/o preservación del recuento de células CD4, a una mejora en la calidad de vida, así como a un gran descenso en la mortalidad y morbilidad entre los pacientes infectados por el VIH-1. Sin embargo, en el transcurso del tratamiento antirretroviral, es frecuente la selección de cepas virales resistentes a los diferentes fármacos anti-VIH, a menudo, como consecuencia de regímenes terapéuticos con insuficiente actividad antiviral, de una adherencia al tratamiento subóptima, o de problemas farmacológicos (p. ej., escasa o mala absorción).

Son varios los estudios que demuestran una clara asociación entre la presencia de cepas virales resistentes y el fracaso virológico a un régimen terapéutico. Así pues, la presencia de cepas virales resistentes parece ser un buen predictor de respuesta virológica a un determinado régimen terapéutico¹.

Existen diferentes técnicas moleculares que permiten detectar aislados del VIH resistentes a los diferentes fármacos antirretrovirales en uso. Los tests genotípicos son en la actualidad los métodos más comúnmente usados en la práctica clínica para detectar dichos aislados. Estos tests genotípicos identifican mutaciones o cambios de nucleótidos que han sido previamente reconocidos por conferir resistencia a fármacos antirretrovirales. Estas mutaciones de resistencia pueden, por tanto, predecir la actividad antiviral y eficacia terapéutica de los fármacos.

El uso de los tests de resistencia para el manejo terapéutico de los pacientes con VIH en tratamiento se ha expandido rápidamente, y ahora se consideran como una herramienta habitual en la práctica clínica, tanto en América del Norte como en algunos países Europeos. Sin embargo, en otros muchos países o áreas geográficas todavía estos tests se usan principalmente en ensayos clínicos como una herramienta de investigación.

Según datos recientes, la proporción de personas que se infectan con aislados virales resistentes se ha incrementado. Este hecho, junto con la posibilidad de que la terapia antirretroviral inicial no sea efectiva en pacientes que se han infectado con cepas resistentes², refuerza la recomendación del uso de los tests de resistencia para la elección del primer tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes recientemente infectados. Por otro lado, en el caso de pacientes con experiencia previa al tratamiento y que no han respondido favorablemente a uno o a múltiples regímenes terapéuticos, el uso de los tests de resistencia puede aportar un gran beneficio clínico. En estos pacientes es muy importante la exclusión de aquellos fármacos inactivos que, además de producir toxicidad suponen un coste sanitario innecesario, sin aportar ningún beneficio clínico. Por otro lado, en estos pacientes las opciones terapéuticas nuevas son limitadas por lo que es crucial individualizar los regímenes terapéuticos subsiguientes y diseñar estrategias que eviten o retrasen la selección de mutaciones que causen resistencias cruzadas y que limitarían la eficacia de los regímenes terapéuticos posteriores. Además, un beneficio añadido en el conocimiento de las mutaciones de resistencia presentes en un paciente, es que determinadas interacciones entre mutaciones pueden parcialmente restaurar la susceptibilidad a fármacos, previamente administrados o no, pudiendo éstos utilizarse aún a pesar de la presencia de un genotipo resistente. Este conocimiento permite incrementar el uso del número de fármacos activos y por tanto aumentar las posibilidades de obtener una buena respuesta virológica e inmunológica. En los últimos años, diferentes estudios clínicos prospectivos y retrospectivos han demostrado que los pacientes multitratados controlados por clínicos con acceso a datos de resistencia, particularmente datos de resistencia genotípica, responden mejor a la terapia antirretroviral pautada que pacientes controlados por clínicos que no tienen acceso a dichos datos (GART³, Havana⁴, ARGENTA⁵, VIRADAPT⁶, NARVAL⁷). Los resultados obtenidos de dichos estudios han conducido a la creación de varios paneles de expertos que recomiendan el uso de los tests de resistencia en el manejo terapéutico de los pacientes infectados por el VIH-1 (IAS-USA, Internacional AIDS Society-USA^{8,9}; DHHS, Department of Health and Human Services¹⁰; EuroGuidelines group for HIV Resistance¹¹ and GESIDA¹²).

En el presente número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA se presentan dos trabajos en los cuales se evalúa la utilidad de los tests de resistencia genotípicos en pacientes multitratados. El trabajo presentado por Riera-Jaume et al¹³ es un estudio retrospectivo observacional que incluye a pacientes en tratamiento antirretroviral a los que se solicitó un test de resistencia genotípica entre los años 1999 y 2001, y en el que se evaluó

Correspondencia: Dra. Cecilia Cabrera.
Laboratorio de Retrovirología. Fundación irsiCaixa.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: ccabrera@irsicaixa.es

Manuscrito recibido el 15-12-2005; aceptado el 22-12-2005.

la evolución clínica y virológica de dichos pacientes. Este estudio pone de manifiesto que, durante todo el período de seguimiento, únicamente se solicitaron tests de resistencia al 15,6% de los pacientes, y que mayoritariamente se solicitaron a pacientes altamente pretratados (tratados durante una media de 5 años y con una mediana de cinco combinaciones de tratamiento antirretroviral). Estos pacientes presentaban un elevado número de mutaciones de resistencia (en el 49% se detectaron tres o más mutaciones asociadas a análogos nucleósidos (TAM) y cinco o más mutaciones de resistencia a IP). El uso de estos tests de resistencia fue sorprendentemente bajo, aunque hay que tener en cuenta que el estudio se basa en datos de los años 1999-2001, período en que el uso de estos tests no era tan habitual como lo es en la actualidad. Al 74% de estos pacientes se les realizó un cambio de tratamiento basándose en los datos de resistencia obtenidos. La evolución virológica fue buena, presentando el 45,8% de los pacientes cargas virales inferiores a 400 copias/ml a los 18 meses de seguimiento. En estos pacientes las variables que mejor predijeron la evolución virológica fueron la carga viral y el número de TAM al iniciar el nuevo tratamiento antirretroviral, por lo que los autores ponen de manifiesto que, incluso en este tipo de pacientes en multifracaso y con tratamientos de rescate, los tests de resistencia genotípicos pueden ayudar a diseñar tratamientos antirretrovirales efectivos.

El otro trabajo presentado por Ena et al¹⁴ es un meta-análisis de diferentes estudios clínicos retrospectivos en los cuales se comparaba el impacto clínico de los cambios de tratamiento antirretroviral guiados según los tests de resistencia o las recomendaciones estándares en pacientes sin respuesta virológica al tratamiento. Los autores seleccionaron 8 estudios clínicos llegando a obtener datos de 1.810 pacientes. En este estudio se muestra que la respuesta virológica es siempre estadísticamente superior cuando la selección de los nuevos fármacos se realiza en base al resultado del test genotípico, siendo superior la proporción de pacientes en los cuales se consigue una supresión de la carga viral. Además, los autores también observaron que el beneficio clínico es mayor cuando se utilizaron tests de resistencia genotípicos interpretados por expertos. Esta observación ya se había demostrado previamente en el estudio Havana⁴, donde la interpretación del genotipo viral por un panel de expertos condujo a una menor proporción de pacientes que no respondieron virológicamente al tratamiento, comparado con el grupo sin consejo por expertos. Este dato pone en evidencia una de las principales limitaciones de los tests de resistencia: la complejidad en la interpretación de los resultados. El descubrimiento de nuevas mutaciones, o combinaciones de ellas, que confieren resistencia a antirretrovirales incrementa día a día, y periódicamente se publican listas actualizadas de mutaciones asociadas con resistencia a fármacos anti-VIH⁸. Sin embargo, el efecto de una mutación concreta sobre la susceptibilidad a un fármaco, así como, la interacción entre las diferentes mutaciones debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Este hecho ha llevado al desarrollo de un gran número de sistemas de interpretación de resistencia genotípica, varios de los cuales pueden ser consultados *on line*^{15,16}. La mayor parte de estos sistemas usan una serie de reglas o algoritmos para asignar un nivel de susceptibilidad para

cada fármaco (p. ej., susceptible, posible resistente o resistente), y cada una de estas reglas consiste en la presencia de una o más mutaciones específicas para determinar un grado de resistencia. No obstante, se han encontrado discrepancias entre los diferentes sistemas de interpretación, principalmente para los inhibidores de la retrotranscriptasa como son la estavudina, la didanosina, la zalcitabina¹⁷ y el abacavir¹⁸. Generalmente, algunos de estos fármacos requieren de múltiples mutaciones para generar un alto grado de resistencia. Entre los IP, el lopinavir es uno de los inhibidores en el que se ha observado un mayor grado de discrepancia entre los diferentes sistemas de interpretación. Probablemente, ello se deba a que todavía se sigue estudiando su patrón de resistencia y al hecho de que no se conozca ninguna mutación de resistencia específica de este fármaco^{19,20}.

Estos sistemas de interpretación, además de requerir una continua revisión y actualización, están basados en estudios con pacientes infectados por VIH-1 subtipo B, por lo que deberían ser modificados para su utilización en la interpretación del grado de resistencia en pacientes infectados con otros subtipos virales²¹.

A pesar de estas limitaciones, en ambos artículos se destaca que los tests de resistencia genotípica son una herramienta muy útil en la práctica clínica, permitiendo mejorar el manejo terapéutico y clínico de los pacientes infectados por el VIH-1. No obstante, es importante remarcar que la resistencia a los fármacos antivirales no es la única razón de fracaso virológico y, por tanto, para maximizar el beneficio terapéutico y minimizar la toxicidad causada por los tratamientos antirretrovirales, es importante también tener en cuenta la historia del tratamiento antirretroviral del paciente, la respuesta a regímenes terapéuticos previos, el estado inmunológico, y si es posible la disponibilidad de datos farmacológicos, herramienta muy útil en la optimización de los tratamientos antirretrovirales²².

Bibliografía

- DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M, et al. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antivir Ther.* 2000;5:41-8.
- Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med.* 2002;347:385-94.
- Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS.* 2000;14:F83-F93.
- Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, Gonzalez J, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS.* 2002;16:209-18.
- Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS.* 2002;16:369-79.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353:2195-9.
- Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS.* 2002;16:727-36.
- Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: Fall 2005. *Top HIV Med.* 2005;13:125-31.

9. www.iasusa.org.
10. <http://hivatis.org/trtgdlns.html>.
11. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. The EuroGuidelines Group for HIV resistance. *AIDS*. 2001;15:309-20.
12. Gatell JM, Blanco JL, Alami J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. GESIDA Consensus document on the use of resistance studies in clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(Monográfico):53-60.
13. Riera-Jaume M, Peñaranda-Vera M, Ribas-Blanco MA, Murillas-Angoitia J, Campins A, Salas-Aparicio A, et al. Utilización en la práctica clínica de los tests de resistencia genotípica al VIH-1. Factores predictivos de mala evolución virológica en tratamientos de rescate. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005.
14. Ena J, Ruiz de Apodaca RF, Amador C, Benito C, Pasquau F. Net benefits of resistance-testing-directed-therapy compared with standard-of-care in HIV-infected patients with virological failure: A meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005.
15. <http://hivdb.stanford.edu/>.
16. <http://www.geno2pheno.org/>.
17. Zazzi M, Romano L, Venturi G, Shafer RW, Reid C, Dal Bello F, et al. Comparative evaluation of three computerized algorithms for prediction of antiretroviral susceptibility from HIV type 1 genotype. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:356-60.
18. Cabrera C, Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Loveday C, Kirk O, Ait-Khaled M, et al. Baseline resistance and virological outcome in patients with virological failure who start a regimen containing abacavir: EuroSIDA study. *Antivir Ther*. 2004;9:787-800.
19. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Sylte J, Richards B, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antivir Ther*. 2002;7:165-74.
20. Ross L, Boulme R, Fusco G, Scarsella A, Florance A. Comparison of HIV type 1 protease inhibitor susceptibility results in viral samples analyzed by phenotypic drug resistance assays and by six resistance algorithms: an analysis of a subpopulation of the CHORUS cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:696-701.
21. Vergne L, Snoeck J, Aghokeng A, Maes B, Valea D, Delaporte E, et al. Genotypic drug resistance interpretation algorithms display high levels of discordance when applied to non-B strains from HIV-1 naive and treated patients. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;46:53-62.
22. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, Schacker TW, Henry K, Gross CR, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS*. 2002;16:551-60.