

Utilización en la práctica clínica de los tests de resistencia genotípica al VIH-1. Factores predictivos de mala evolución virológica en tratamientos de rescate

Melcior Riera-Jaume^a, María Peñaranda-Vera^a, M.^a Angels Ribas-Blanco^a, Javier Murillas-Angoiti^a, Antoni Campins^a, Ana Salas-Aparicio^a, María Leyes-García^a, Antonio Pareja-Bezares^b, José Luis Pérez^c y Concepción Villalonga-Pieras^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas/Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ^bServicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca. ^cServicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

OBJETIVOS. Describir la utilización de los tests de resistencia genotípica (TRG) por fracaso virológico en la práctica clínica y la evolución clínica y virológica a largo plazo de los pacientes en los que se solicitaron. Establecer los factores predictivos de fracaso virológico con tratamientos antirretrovirales (TARV) de rescate.

MÉTODOS. Estudio observacional de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a los que se solicitó TRG por fracaso virológico (FV) en el periodo comprendido entre el 1/10/1999 y 31/12/2001. Se determinaron los factores predictivos de mala evolución virológica mediante un análisis de regresión logística.

RESULTADOS. En el periodo de estudio, 196 pacientes precisaron TRG por FV (15%) de los seguidos en unas consultas específicas. Los TRG se solicitaron mayoritariamente a pacientes extensamente pretratados, con una media de 5 años y una mediana de cinco combinaciones TARV. La mitad de los pacientes presentaban tres o más mutaciones asociadas a análogos de la timidina (TAM), alguna mutación asociada a análogos no nucleósidos (ANNTI) y cinco o más mutaciones asociadas a inhibidores de proteasas (IP). En 143 (74%) se realizó un cambio de TARV en base al TRG recibido. En el análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes con carga viral (CV) plasmática < 400 cop./ml a los 6, 12 y 18 meses fue del 41, 29 y 17%, respectivamente. En el análisis en tratamiento, los resultados fueron del 50, 48 y 46%, respectivamente. El incremento medio de los linfocitos CD4 fue de 59,74 y 94 céls./μl. Las variables predictivas de presentar CV > 400 cop./ml a los 12 meses, fueron tener una CV > 30.000 cop./ml *odds ratio* (OR) 6 (1,8-19,5) y haber acumulado tres o más TAM OR 4,4 (1,3-15) al iniciar el TARV de rescate.

CONCLUSIÓN. A pesar de que los TRG se solicitan en la práctica clínica en pacientes en mult fracasos, al instaurar TARV de

rescate se consiguen mantener la CV plasmática indetectables en el 40% de los pacientes en seguimiento a los 18 meses y con una respuesta inmunológica mantenida. Los factores que mejor predicen la evolución virológica son la CV plasmática y el número de TAMbasales.

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral. Tratamiento de rescate. Infección VIH. Resistencias a fármacos antivirales. Tests de sensibilidad a antivirales.

Clinical use of HIV-1 resistance genotyping. Predictive factors of poor virological evolution in salvage treatments

OBJECTIVES. To describe the use of genotype resistance testing (GRT) for virological failure in clinical practice, and the long-term clinical and virological evolution in patients for whom it is requested. To identify the predictive factors of virological failure in patients with antiretroviral (ARV) salvage therapy.

METHODS. Observational study in HIV-infected patients for whom GRT was requested for virological failure (VF) in the period of 1 October 1999 to 31 December 2001. Logistic regression analysis was used to determine the predictive factors of virological progression.

RESULTS. Over the period studied, 196 patients required GRT for VF (15%) among those monitored in specific units. GRT was mainly requested for patients who had been extensively pretreated for a mean of 5 years and with a median of 5 ARV combinations. Half the patients presented 3 or more mutations associated with thymidine analogs (TAMs), mutations associated with non-nucleoside analogs (NNRTIs), and 5 or more mutations associated with protease inhibitors (PIs). In 143 (74%) patients, the RTV regimen was changed on the basis of GRT results.

In the intent-to-treat analysis, the percentage of patients with plasma VL < 400 cop/mL at 6, 12 and 18 months was 41%, 29% and 17%, respectively. In the on-treatment analysis, the results were 50%, 48% and 46%, respectively. Mean CD4 lymphocyte increase was 59.74 and 94 cells/mm³. The variables predicting virological failure

Correspondencia: Dr. Melcior Riera-Jaume.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Son Dureta.
Andrea Doria, 54. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: mriera@hsd.es

(plasma VL > 400 cop/mL) at 12 months were plasma VL > 30,000 cop/mL (OR 6, 1.8-19.5) and accumulation of 3 or more TAMs (OR 4.4, 1.3-15) at the start of ARV salvage therapy.

CONCLUSION. Even though in clinical practice GRT is requested for patients with various treatment failures, when ART salvage treatment was started, plasma VL was undetectable and immunological response persisted in 40% of patients followed-up for 18 months. The factors best predicting virological evolution were VL and the number of baseline TAMs.

Key words: Antiretroviral treatment. Salvage treatment. HIV infection. Antiviral drug resistance. Antiviral sensitivity testing.

Introducción

Aunque el tratamiento antirretroviral (TARV) ha conseguido disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en las consultas especializadas existe un número creciente de pacientes en mult fracasos en los que es difícil conseguir una supresión virológica mantenida, requiriendo un tratamiento individualizado.

Los documentos de Consenso de la International Aids Society y GESIDA (Grupo de Estudio del sida) recomiendan la utilización de estudios de resistencia genotípica a antirretrovirales, en pacientes con fracaso virológico, mientras puedan existir pautas antirretrovirales alternativas^{1,2}. La mayoría de los estudios sobre los que se basan las recomendaciones han demostrado un beneficio de estos tests a corto plazo (4-6 meses)³⁻⁸.

En la práctica clínica las pruebas de resistencia se solicitan mayoritariamente a pacientes con fracasos múltiples. Los tratamientos de rescate en estos pacientes son especialmente complejos debiendo tener en cuenta la cumplimentación y disposición del paciente, los antirretrovirales previamente utilizados, la presencia de mutaciones asociadas a resistencias, las posibles interacciones farmacológicas y la adecuada potencia de la combinación de rescate. Existen pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los TARV en estos pacientes, esto puede ser debido a que las causas por las que un TARV puede fracasar son muy heterogéneas siendo difícil el diseño e interpretación de ensayos clínicos de rescate⁹.

En este contexto creemos que cobran especial relevancia los estudios observacionales a largo plazo de pacientes en fracaso virológico.

Los objetivos del presente estudio son describir la utilización de los estudios de resistencias genotípicas por fracaso virológico en la práctica clínica, la evolución a largo plazo de los pacientes en los que se solicitó y conocer los factores predictivos de mala evolución virológica.

Métodos

Estudio retrospectivo observacional que incluyó a todos los pacientes con infección por VIH tipo 1 (VIH-1) en TARV con cargas virales superior a 2.000 cop./ml a los que se solicitó estudio de resistencia genotípica entre octubre de 1999 y diciembre de 2001. Se excluyeron del

estudio los pacientes que no habían recibido TARV los últimos 3 meses antes de la solicitud del test de resistencias genotípicas (TRG), cuando se solicitó por primoinfección VIH o embarazo y cuando no se pudo secuenciar por presentar cargas virales bajas.

El estudio se realizó en el Hospital Son Dureta, un centro que atendió en consultas especializadas durante este periodo de tiempo a 1.507 pacientes con infección por el VIH y que dispone de una base de datos específica.

Las variables estudiadas fueron la edad, el factor de riesgo para adquirir la infección por el VIH, cifra de linfocitos CD4 nadir, carga viral (CV) cémit, tiempo en TARV y con cada uno de los fármacos antirretrovirales, número de combinaciones TARV utilizadas, linfocitos CD4 y CV en el momento de la solicitud del estudio de resistencias, mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa (TI) y de la proteasa, cambios en el tratamiento tras la recepción del estudio de resistencias y evolución clínica, virológica e inmunológica.

Los tests de resistencias genotípicas fueron realizados en el Instituto Carlos III (Centro Nacional de Majadahonda). La secuenciación del virus se realizó mediante el kit comercial HIV-1 Genotypic System Assay según las directrices del fabricante. La interpretación de las secuencias se efectuó con la base de datos de la Universidad de Stanford (Stanford HIV RT and Protease Sequence Database; <http://hivdb.stanford.edu/hiv/>). Las mutaciones en el gen de la TI para análogos nucleósidos (ANTI) consideradas fueron la M41L, E44DA/D, A62V, K65R, D67N, T69I, K70R, L74V, V75I/T/M/A, Q151M, M184VI, L210W, T215Y/F, K219G/E, considerándose mutaciones asociadas a análogos de la timidina (TAM) según la nomenclatura utilizada por dicha Universidad la serie de mutaciones M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219 G/E. Entre las mutaciones asociadas a resistencias a los análogos no nucleósidos (ANNTI) se consideraron la A98G, L100I, K101E, K103N, V106A, Y181C/I/V, Y188L, G190A, P225 H y la M230L. En el gen de la proteasa se consideraron mutaciones mayores, la D30N, V32I, G48V, I50V, V82 A/T/F/S, I84V y L90M.

Los tratamientos de rescate, durante el periodo de estudio, fueron decididos por el médico responsable apoyándose en los resultados del genotipado.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen como media y desviación estándar (DE) o como mediana y percentil 25 y 75 y las variables categóricas como porcentajes.

Para comparar la evolución virológica e inmunológica según número de combinaciones TARV previas se utilizó la t de Student.

Para valorar los factores predictivos de buen control virológico se evaluaron todos los pacientes de la cohorte a los que se había solicitado estudio de resistencias si disponíamos de los resultados de las variables dependientes (análisis por pacientes en tratamiento OT). Las variables para evaluar el control virológico que se utilizaron fueron: presentar un descenso en la carga viral plasmática (CVP) > 1 log a los 6 meses de iniciar el tratamiento de rescate y presentar CV < 400 cop./ml por bDNA de Chiron a los 12 meses de seguimiento. Los pacientes que alcanzaban CV < 50 cop./ml, se consideró que tenían 50 copias para calcular la magnitud del descenso de la carga viral. Se relacionaron estas variables dependientes con las otras variables independientes del estudio utilizando el test de la chi cuadrado (χ^2) para las variables categóricas o la t de Student para las variables continuas que seguían una distribución normal. La fuerza de la asociación entre la variable dependiente y el resto de variables independientes categóricas se obtuvo mediante la *odds ratio* (OR) calculada a partir de las tablas de contingencia y se expresa mediante el intervalo de confianza del 95%. Las variables que obtuvieron una significación estadística y/o que presentaban plausibilidad biológica fueron introducidas en un modelo de regresión logística (Forward Conditional) respecto a la variable dependiente. La fuerza de la asociación de estas variables respecto a la variable dependiente se ajustaron eliminando los factores de confusión y calculando una nueva OR ajustada al modelo. Todos los análisis estadísticos se han realizado mediante el paquete estadístico SPSS 10.0 (SPSS Inc 2000) versión para Windows.

TABLA 1. Características basales de los pacientes

	n = 196
Edad, años (media DE)	39,4 (8,3)
Factores de riesgo para adquirir VIH (n,%)	
HSX	51 (26)
HTSX	58 (29,6)
UDVP	71 (36,2)
Otras	16 (8,2)
Linfocitos CD4 nadir (cél./μl (media DE)	216 (181)
Viremia VIH cénit (Log CV) (media DE)	4,64 (0,7)
Linfocitos CD4 al inicio tratamiento de rescate (cél./μl) (media DE)	372 (261)
Viremia al inicio de tratamiento de rescate (Log CV) (media DE)	4,1 (0,6)
Tiempo en TARV (meses) (media DE)	61 (27)
Número de ANTI previos (mediana, percentil 25-75)	4 (3-5)
Tiempo en ANTI, previos (meses) (media DE)	
Zidovudina	32
Didanosina	15
Lamivudina	24
Estavudina	24
Número de ANNTI previos (mediana, percentil 25-75)	1 (0-1)
Tiempo en ANNTI (meses) (media)	5
Número de IP previos (mediana, percentil 25-75)	1 (1-3)
Tiempo en IP (meses) (media)	
Indinavir	12
Nelfinavir	9
Saquinavir	6
Ritonavir	5
Número de combinaciones TARV previas (mediana, percentil 25-75)	5 (3-6)

HSX: relaciones homosexuales; HTSX: relaciones heterosexuales; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; TARV: tratamiento antirretroviral; ANTI: análogos nucleósidos; ANNTI: análogos no nucleósidos; IP: inhibidores de proteasas.

Resultados

Durante el período de estudio se siguieron activamente 1.507 pacientes con infección por el VIH y se solicitaron estudios de resistencias genotípicas en 236 (15,6%), siendo valorables 196. Las características de los pacientes y los TARV previos se expresan en la tabla 1. La media de edad fue de $39,4 \pm 8,3$ años. Los pacientes habían recibido TARV durante un promedio de 5 años, con una mediana de 7 fármacos y con múltiples combinaciones de ellos. Sólo 15 pacientes (7,7%) habían seguido una única pauta de TARV, 22 (11,2%) dos, mientras que 99 (50,5%) habían recibido cinco o más combinaciones. El 34,7% de los pacientes no habían recibido previamente ANNTI y el 7,7% inhibidores de proteasa (IP).

El estudio genotípico del gen de la TI demostró tres o más TAM: en 96 pacientes (49%) y cuatro o más en 49 (25%) (tabla 2). De los pacientes con tres o más TAM 57 presentaban el patrón de mutaciones TAM-1 (M41L, L210W y T215Y) frente a 21 pacientes que presentaban el patrón TAM-2 (D67N, K70R, T215F y K219Q). Únicamente 55 (28%) no presentaban ninguna mutación en el gen de la TI. La mutación M184V se observó en 103 (57%) de los 181 pacientes que habían recibido más de un mes de tratamiento con lamivudina. La mutación L74V se observó en 16 pacientes (8,2%) y la mutación K65R sólo en

TABLA 2. Resistencias en el estudio genotípico inicial

Mutaciones en el gen de la TR y en el de la proteasa	n (%)
ANTI	
Media y DE n.º de mutaciones NAM ≥ 3 TAM	2,17 (1,7)
M41L	96 (49)
D67N	90 (46)
K70R	71 (36)
L210W	36 (18,4)
T215Y	68 (34,7)
K219Q/E	118 (60,2)
L74V	45 (35)
K65R	16 (8,2)
M184V	1
Q151M	103 (52,6)
T69SS	7 (3,6)
0	0
ANNTI	
K103N	88 (45)
Y181C	24 (12,1)
G190S	32 (16,3)
IP	
Media y DE mutaciones a IP	4,44 (2,97)
Media y DE mutaciones mayores a IP ≥ 5 mutaciones	1,75 (0,8)
D30N	85 (49)
M46I	17 (8,7)
V82A	51 (26)
I84V	55 (28)
L90M	17 (8,7)
71 (36,1)	

ANTI: análogos nucleósidos; DE: desviación estándar; NAM: mutaciones asociadas a análogos nucleósidos; TAM: mutaciones asociadas a análogos de la timidina; ANNTI: análogos no nucleósidos; IP: inhibidores de proteasas.

uno. Diecinueve pacientes (13,5%) presentaban más de tres TAM y la mutación M184V, y nueve (6,4%) más tres de TAM y la L74V. Entre los patrones admitidos de multiresistencia a ANTI se observó la Q151M en 7 pacientes (3,6%), el patrón M41 L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E en un paciente y la T69SS en ninguno.

Entre las mutaciones relacionadas con resistencias a los ANNTI 88 pacientes (45%) presentaban la mutación K103N (82 de los 123 pacientes con tratamientos previos con ANNTI) y 24 la Y181C (12,2%).

La media de mutaciones mayores en el gen de la proteasa fue de 1,75 (DE: 0,8). Ochenta y cinco pacientes (49%) presentaban cinco o más mutaciones en este gen y 66 (33%) más de cinco (tabla 2).

Después de recibir los resultados de las resistencias genotípicas se modificó el tratamiento en 145 pacientes (74%). En los que no se modificó, las principales razones fueron: la ausencia de mutaciones relacionadas con resistencias en 6 pacientes (3%), el haberse realizado un cambio de tratamiento coincidiendo con la solicitud de la prueba que no necesitó modificación por ser el mismo que se habría hecho en base al patrón de resistencias en 25 (13%) y presentar viremias bajas inferiores a 5.000 cop./ml de forma persistente en 20 (10%).

Los tratamientos de rescate realizados tras recibir los estudios de resistencias fueron muy diversos, 59 combinaciones en total. La combinación de ANTI más utilizada fue la d4T + ddI que se empleó en 76 casos (52,7%). Como tercer fármaco se utilizó un ANNTI en 36 (24,7%), abacavir en 21 (14,4%) e IP no potenciados en 29 (20%). Se utiliza-

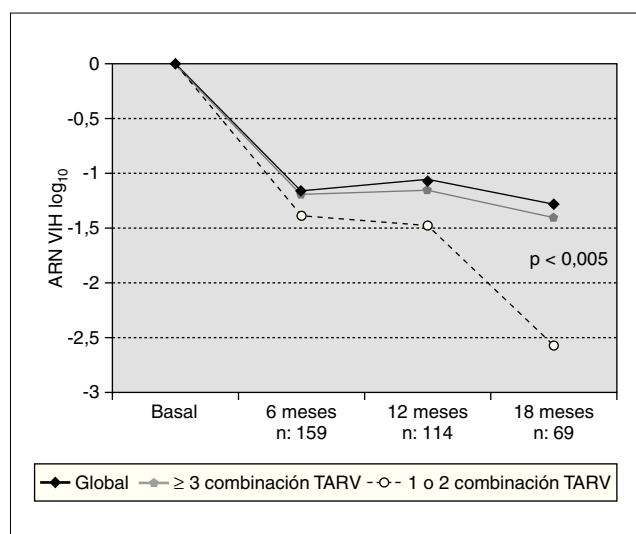


Figura 1. Evolución de la carga viral según el número de combinaciones TARV previas utilizadas.

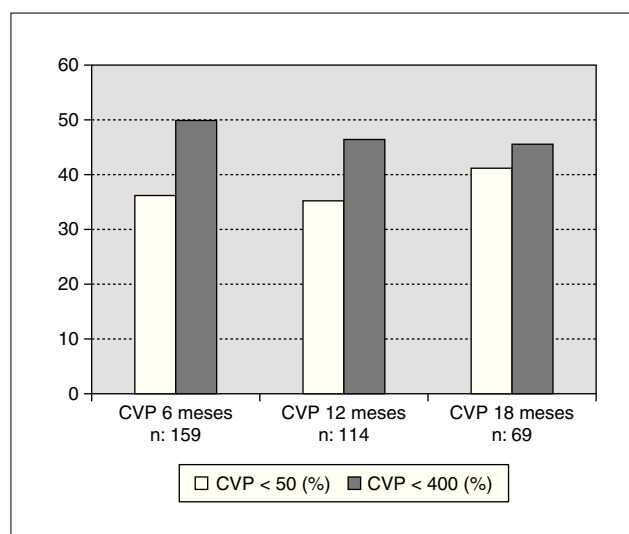


Figura 2. Evolución del porcentaje de pacientes en tratamiento recibido con buen control virológico (CVP < 50 o < 400 cop./ml).

ron IP potenciados con ritonavir o dos IP en 51 pacientes (35%), y pautas con cuatro o más fármacos que incluían IP y ANNTI en nueve (6,2%). Las pautas con 4 fármacos más frecuentes fueron: d4T + ddI + EFV + NFV + HU y la de d4T + ddI + EFV o NVP + LPV. Se utilizó hidroxiurea en 13 pacientes (9%).

Durante el seguimiento de los 196 pacientes incluidos en la cohorte, 11 fallecieron (nueve por progresión a sida, uno por acidosis láctica y otro por causa no conocida), y 16 (8%) se perdieron seis de ellos por cambio de residencia. Requirieron un nuevo cambio de tratamiento 83 pacientes (42%), 33 por efectos adversos, 40 por nuevo fracaso virológico y 10 por simplificación.

La disminución media de la CV a los 6 meses de los pacientes seguidos en tratamiento fue de $-1,2 \log_{10}$, a los 12 meses de $-1,12 \log_{10}$ y a los 18 meses de $-1,36$ (fig. 1). A los 6 meses 68 pacientes (43%) presentaban un descenso en la viremia de más de un logaritmo. El porcentaje de pacientes que en el análisis en tratamiento presentaban CV < 50 cop./ml y < 400 cop./ml se expresa en la figura 2. Consiguen una CV < 400 el 49,7% de los pacientes a los 6 meses, 48% a los 12 y 45,8% a los 18 meses. Por intención de tratar estos porcentajes disminuirían al 40,8% a los 6 meses, 29% a los 12 meses y 17% a los 18 meses. Al comparar la respuesta virológica según el número de pautas de TARV previos no apreciamos diferencias entre los grupos tratados con 3-4 combinaciones frente a los que habían recibido cinco o más. Al comparar los grupos (1 o 2 combinaciones de TARV previas frente a tres o más), únicamente observamos diferencias significativas a los 18 meses ($p < 0,005$) (fig. 1). La media de los linfocitos CD4 aumentó en 59, 74 y 94 células/μl a los 6, 12 y 18 meses. No se observaron diferencias en el incremento de los linfocitos CD4 según número de combinaciones de TARV previas.

Al realizar un análisis univariante los factores que se relacionaron con presentar una disminución de la carga viral mayor de 1 log a los 6 meses fueron, la pauta antirretroviral de rescate utilizada, y ser *naïve* a ANNTI ($p = 0,016$). Así, los pacientes en los que se utilizaron pautas de resca-

te con abacavir como tercer fármaco o IP no potenciados tuvieron una OR de 2,6 (1,17-5,2) de presentar un descenso menor de 1 log a los 6 meses y la disminución media de la CVP fue de $0,97 \log_{10}$ frente a $1,44 \log$ en los pacientes tratados con IP potenciados o ANNTI solos o en combinación. Variables como la CVP o la cifra de linfocitos CD4 al iniciar el tratamiento de rescate, las mutaciones presentes en el TRG o los factores de riesgo de adquirir la infección VIH, no fueron predictivas de la evolución virológica a los 6 meses. En el análisis multivariante la única variable predictora fue la pauta de rescate utilizada OR 2,4^{1,2-5}.

Los factores que en el análisis univariante se relacionaron con presentar fracaso virológico, CV > 400 cop./ml a los 12 meses se expresan en la tabla 3. En el análisis multivariante tener una CV > 30.000 cop./ml en el momento de la solicitud del estudio de resistencias OR 6 (1,85-19,5) y tener más de 3 TAM OR 4,4^{1,3-15} fueron las variables que mejor predijeron el fracaso virológico. Si del análisis excluimos a los 19 pacientes que habían recibido sólo 1 o 2 combinaciones de TARV y realizamos un nuevo análisis multivariante de los pacientes en multifracaso, los resultados obtenidos son similares, entrando únicamente estas dos variables en el modelo. En el análisis univariante no resultaron predictivas variables como el factor de riesgo para la adquisición del VIH, presentar infección concomitante por el virus de la hepatitis C, número de combinaciones de TARV previas, los linfocitos CD4 nadir o en el momento de la solicitud.

Discusión

En el período de estudio el 15% de los pacientes seguidos en unas consultas externas específicas por infección VIH precisaron estudios de resistencia genotípica por fracaso virológico. Los TRG se solicitaron mayoritariamente a pacientes con tratamientos previos extensos, media de 5 años y cinco combinaciones de TARV previas. En el 74% de los pacientes se realizó un cambio de TARV sobre la base del TRG recibido y en el 13% no se cambió por ha-

TABLA 3. Factores relacionados con mala evolución virológica (viremia > 400 a los 12 meses)

	Respuesta virológica a los 12 meses		Análisis univariante (IC 95%) o p	Análisis multivariante OR ajustada
	CVP < 400 cop./ml n = 56	CVP > 400 cop./ml n = 61		
CV cémit				
< 30.000 cop./ml	33	16		
> 30.000 cop./ml	23	45	1,84-8,8	
CV solicitud				
< 30.000 cop./ml	46	38		
> 30.000 cop./ml	10	22	1,12-6,3	6 (1,85-19,5)
Número de IP previos (media + DE)	1,75 + 1,2	2,33 + 1,3	0,013	
Mutaciones gen proteasa agregado				
0	5	0		
1 a 4	23	31		
≥ 5	23	25	0,049	
Mutaciones NAM agregado				
0	21	13		
1 o 2	8	20		
≥ 3	27	28	0,033	4,4 (1,3-15)
TAR rescate:				
IP no potenciados o ABV	14	22	1,1-6,2	
IP potenciados o ANNTI o ANNTI + IP	35	21		

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; CV: carga viral; CVP: carga viral plasmática; TAR: tratamiento antirretroviral; NAM: mutaciones asociadas a análogos nucleósidos; IP: inhibidores de proteasas; DE: desviación estándar; ANTI: análogos nucleósidos; ABV: abacavir; ANNTI: análogos no nucleósidos.

berse realizado previamente, en el momento de la solicitud. En nuestros pacientes el fracaso virológico se relacionó en especial con la aparición de resistencias, sólo en 6 pacientes la ausencia de mutaciones permitió detectar una mala adherencia al TARV. No se realizó ningún cuestionario o recuento que permitiera cuantificar la adherencia en estos pacientes.

Las mutaciones detectadas con más frecuencia en el gen de la transcriptasa inversa se hallaron en los codones 41, 215 y 184 que se relacionan con resistencias a zidovudina y a lamivudina. Estos resultados son muy similares a los de los pacientes pretratados del estudio ERASE-3 realizado en España. En nuestra población el 50% de pacientes tenían tres o más TAM. A diferencia del estudio ERASE-3 observamos un porcentaje elevado de pacientes con mutaciones asociadas a resistencias a ANNTI en los codones 103 y 190. Prácticamente el 50% de los pacientes presentaban cinco o más mutaciones en el gen de la proteasa, siendo las más frecuentes las localizadas en los codones 90, 82 y 46, igual que ocurría en el estudio ERASE-3¹⁰. Comparado con el estudio multicéntrico español presentado recientemente por B. Rodes en 146 pacientes en fracaso virológico con una media de 8,5 años de TARV observamos unos porcentajes inferiores de pacientes con la asociación de tres o más TAM con la mutación 184 (13,5% frente a 29,4%), en la mutación K65R y los complejos de multirresistencia Q151M y de la T69S. El porcentaje de pacientes con más de cinco mutaciones frente a IP (33%) fue también algo menor al 45,7% descrito por estos autores¹¹. Estas diferencias pueden explicarse porque este estudio transversal se realizó en 2003, mientras que el nuestro, engloba un período anterior y pacientes con menor tiempo de tratamiento.

La evolución virológica de esta cohorte observacional de pacientes, mayoritariamente en multifracaso, es bastante buena. Así en el análisis en tratamiento el 50% de los

pacientes presenta viremias inferiores a 400 cop./ml a los seis y por TI el 40,8%. Los resultados son similares a los obtenidos en los estudios aleatorizados en las ramas que disponen de estudio de resistencias con opinión de expertos^{3,5,6,8} y en algunos de los escasos ensayos clínicos de rescate publicados¹²⁻¹⁴. Las terapias de rescate tipo mega-HAART (que combinan cinco o más fármacos), obtienen resultados algo mejores con el 40-57% de pacientes con viremias indetectables al año de seguimiento¹⁵⁻¹⁷. Inmunológicamente se observa un aumento progresivo en la cifra de linfocitos CD4 que fue independiente del número de pausas de TARV previas realizadas. Estudios recientes han demostrado un beneficio inmunológico, con recuentos de linfocitos CD4 superiores a los basales, en un porcentaje importante de pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en fracaso virológico por mecanismos no bien dilucidados, pero probablemente relacionados con la disminución de la capacidad replicativa de las cepas mutantes o actividad residual persistente de algunos de los fármacos¹⁸.

Desde el punto de vista clínico 11 de los pacientes en multifracaso (5,6%) fallecieron a los 18 meses de seguimiento, mayoritariamente por progresión de la enfermedad. Estas cifras de mortalidad son similares a las descritas por Zaccarelli et al¹⁹ en Italia aunque inferiores a 10 y 14,2% observadas a los 18 y 36 meses por Lee et al²⁰ en Canadá. El estudio de Zaccarelli observó que la probabilidad de muerte en estos pacientes a los 36 meses se relacionaba con las multirresistencias de clase, siendo del 8% en los pacientes sin multirresistencia, 12% con una resistencia de clase, 14% con dos y 57% con tres¹⁹. El estudio PLATO, que reúne varias cohortes de pacientes con fracaso a las tres clases de fármacos de Europa y EE.UU., ha observado una mortalidad de 5,5 × 100 personas/año, siendo los principales predictores de mortalidad la CVP y los linfocitos CD4²¹.

Entre las pautas de rescate seleccionadas, únicamente los IP no potenciados y el abacavir utilizados como tercer fármaco mostraron una peor respuesta virológica. A consecuencia de estos malos resultados virológicos requirieron un cambio de tratamiento posterior el 35% de los pacientes con IP no potenciados o abacavir frente al 14% de los pacientes tratados con IP potenciados o ANNTI con o sin IP. La pauta con IP potenciados fue la que mantuvo una mejor respuesta virológica a largo plazo con disminuciones de la carga viral a los 18 meses superiores a los 2 log. Las pautas con ANNTI solos o en combinación presentaron una buena respuesta inicial, con aumentos posteriores en la media de la CVP a partir de los 12 meses (datos no presentados). La buena respuesta inicial con ANNTI puede explicarse porque la mayoría de pacientes no habían recibido previamente fármacos de esta familia y porque la presencia de mutaciones relacionadas con la zidovudina (M41L, D67N, L210W, T215Y) se han asociado *in vitro* a una hipersensibilidad al efavirenz^{22,23}. A largo plazo, los pacientes previamente tratados con ANTI que se rescatan con ANNTI asociados a ANTI presentan rebrote virológico con frecuencia, principalmente si presentan mutaciones asociadas a ANTI e IP^{24,25}. A pesar de las limitaciones inherentes a un estudio retrospectivo para la valoración de tratamientos, nuestra experiencia parece refrendar la de otros autores^{11,26,27} de que pueden conseguirse resultados virológicos aceptables en pacientes en multifracaso y con múltiples resistencias si se utilizan pautas con una potencia suficiente, principalmente con IP potenciados que permiten obtener unos niveles séricos que exceden las concentraciones inhibitorias de muchos virus resistentes. Una limitación importante de estos tratamientos de rescate es el elevado porcentaje de pacientes que requieren cambio de tratamiento por efectos adversos, 17% en nuestra serie.

Uno de los hallazgos que creemos de más interés en nuestro estudio y que refrenda estudios previos es que en los pacientes en multifracaso las variables que mejor predicen la evolución virológica son presentar CV < 30.000 cop./ml y menos de tres TAM al iniciar el TARV de rescate. Diversas publicaciones han demostrado la importancia de la viremia basal en pacientes que inician un tratamiento de rescate^{12,28} sugiriendo que en los que presentan cifras de CV-VIH-1 elevada es especialmente importante diseñar combinaciones de fármacos de potencia elevada y alta barrera genética.

En resumen a pesar de que los TRG se solicitan en la práctica clínica en pacientes en multifracaso, las pautas TARV de rescate consiguen al año mantener CVP < 400 copias en casi el 50% de pacientes en tratamiento y con una respuesta inmunológica mantenida. Como en otros estudios recientes^{17,29} el número de mutaciones en el gen de la TI son variables predictoras de la evolución virológica en estos pacientes en multifracaso, lo que apoya de forma indirecta la utilidad de los estudios de resistencia genotípica incluso en estos pacientes.

Bibliografía

- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2004;37:113-28.
- Gatell J, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arribasbalaga J, Casado JL. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;19: 53-60.
- Baxter J, Mayers D, 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 antiretroviral. *AIDS*. 2000;14:F83-F93.
- Cohen CJ, Hunt S, Sension MG, Farthing C, Conant MA, Jacobson S, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16:579-88.
- Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin Geal, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*. 2002;16:727-36.
- Tural C, Ruiz L, Doltzer C, Schapiro JM, Viciano P, González J, et al. Clinical utility of HIV genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS*. 2002;16:209-18.
- Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammasari A, Baldini F. 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 J, Hafton P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug resistance genotyping in HIV therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2195-9.
- Riera M, Ribas MA, Pérez-Eliás MJ, Mallolas J, Portilla J, Viciano P. Aproximación al tratamiento del paciente en situación de multifracaso. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20 Supl 2:58-67.
- Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Ferrer I, Rubio A, Clotet B, et al. Change in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in Spain. *AIDS*. 2001;15: 1894-6.
- Rodes B, García F, Gutiérrez C, Martínez-Picado J, Aguilera A, Saumoy M, et al. High Rate of Multidrug resistance Genotypes in Heavily Treatment-Experience Patients. 2nd European HIV Drug Resistance Workshop; 2004.
- Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, Fletcher CV, Haubrich RH, Cheng H, et al. Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir, or both in Human Immunodeficiency virus-infected adults with virologic failure on Indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359. *J Infect Dis*. 2000;182:1375-84.
- Squires K, Hammer S, Degruittola V, et al. Randomized trial of abacavir (ABC) in combination with indinavir and efavirenz (EFZ) in HIV-infected patients with nucleoside analog experience. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 529. 2000.
- Albrecht M, Bosch R, Hammer S, Liou SH, Kessler H, Para MF, et al. ACTG364. Nelfinavir, Efavirenz, or both after the failure of nucleoside. Treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2001;345:398-407.
- Miller V, Sabin CA, Hertogs K, Bloer S, Martínez Picado J, D'Aquila RT, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*. 2000;14:2857-67.
- Phillips AN, Youle M, Johnson M, Loveday N. Use of stochastic model to develop understanding of the impact of different patterns of antiretroviral drug use resistance development. *AIDS*. 2001;15:2211-20.
- Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martínez-Picado J, Paredes R, et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: The Retrogene Study. *J Infect Dis*. 2003;188:977-85.
- Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson M, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2000;181:946-53.
- Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini F, Forbici M, Trotta MP, Visco-Comandini C, et al. Drug class multi-resistance as main marker of disease progression and poor survival after genotype guided antiretroviral salvage therapy. 2nd European HIV Drug Resistance Workshop. 2004.
- Lee N, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, Harris M, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression among human immunodeficiency virus-infected persons initiating multiple-drug rescue therapy. *J Infect Dis*. 2003;188:137-41.
- The PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*. 2004;364:51-9.
- Katzenstein D, Bosch R, Hellmann N, Wang N, Bachelier L, Albrecht M. Phenotypic susceptibility and virologic outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs. ACTG 364. *AIDS*. 2003;17:821-30.
- Haubrich RH, Kemper CA, Hellman N, Keiser PH, Witt M, Forthal DH, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS*. 2002;16:F41-F7.
- Fessel WJ, Rhee SY, Hurley L, Nguyen DP, Slome S, Smith S, et al. High level dual and triple class multidrug resistance in a large health maintenance organization: prevalence, risk factors and response to salvage therapy. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, abstract 690. 2004.

25. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson V, Fischl MA, Sommadossi JP, Lime SH, et al. Nevirapine, zidovudine and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;124:1019-30.
26. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emini EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis.* 2000;182: 758-65.
27. Kempf DJ, Isaacson J, King M, Brun S, Xu Y, Real K. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol.* 2001;75:7462-9.
28. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, Van Lunzen J, Parkin JM, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS.* 2001;15:201-9.
29. Lawrence J, Huppler K, Mayers D, Abrams D, Baxter J, and the CPCRA 064. Baseline resistance predictors of virological response in the CPCRA 064 study: a randomized trial of structured treatment interruption for patients with multidrug resistant. XII International HIV Drug Resistance Workshop, Los Cabos. México. *Antiviral Therapy* 8, Issue 3. 2003.