



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Cartas científicas

### Resistencias primarias a fármacos antirretrovirales en pacientes diagnosticados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Gran Canaria en el período 2006–2008

#### *Rates of primary antiretroviral drug resistance in patients diagnosed with HIV infection in Gran Canaria in 2006–2008*

Sr. Editor:

La transmisión de cepas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) resistentes es un fenómeno emergente con importantes implicaciones clínicas y de salud pública<sup>1,2</sup>. La vigilancia de la transmisión de resistencias es importante para monitorizar la infección y para diseñar estrategias de tratamiento efectivas. En un estudio realizado en nuestro hospital en los pacientes diagnosticados de infección por VIH entre los años 2002–2005<sup>3</sup>, la prevalencia de resistencias primarias (RP) era del 12,8%, con una tendencia ascendente desde un 9,3% en el año 2002 hasta un 17,9% en el año 2005 y con una mayor prevalencia en los pacientes con subtipo B y en la población homosexual/bisexual. Los objetivos de este estudio fueron conocer la prevalencia de las RP a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados en el período 2006–2008, identificar los factores de riesgo asociados con estas resistencias y analizar los resultados comparándolos con los del estudio anterior.

Se incluyeron en el estudio 187 pacientes (el 91,7% del total de los diagnosticados en este período). Treinta y seis de ellos se diagnosticaron de infección primaria reciente, definida por una seroconversión documentada en los 12 meses previos o por evidencia de una infección aguda. Se recogieron los datos demográficos y clínicos de la población estudiada (edad, sexo, fecha de diagnóstico, prácticas de riesgo de infección, inmigración, carga viral basal, recuento de CD4 y subtipo del VIH). Las pruebas de resistencia se realizaron por secuenciación genética del gen *pol* usando el sistema ViroSeq HIV-1<sup>®</sup> Genotyping System (Abbott Molecular). Se consideraron las mutaciones de resistencias (MR) recogidas en las recomendaciones del panel IAS-USA<sup>4</sup>.

En 19 pacientes (10,2%) se detectaron RP: 3 en pacientes con infección reciente (el 8,3% del total) y 16 en pacientes con infección crónica o de duración desconocida (10,6%). Cinco pacientes (2,7%) presentaron RP a los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido/tido (ITIAN), 13 pacientes (6,9%) a los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósido/tido (ITINAN) y un paciente (0,5%) a los inhibidores de proteasa.

Las MR a los ITIAN fueron la D67N y la K219Q en un caso, la M41L en un caso, la M41L y la T215E en un caso y la L210W y la K219E en 2 casos. Respecto a los ITINAN, 11 pacientes presentaron la mutación K103NST, uno la K101E y la Y181C y otro la Y181C. Un paciente presentó la mutación M46L de los inhibidores de proteasa. En la **tabla 1** se muestran las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio y de los pacientes con RP a los antirretrovirales. Presentó mayor porcentaje de RP la población con menos de 40 años frente a la

población con más de 40 años, la población homosexual/bisexual frente a la heterosexual y a los adictos a drogas por vía parenteral, los pacientes con recuento de CD4 inferior a 500/ml frente a los que presentaron más de 500/ml y los pacientes con subtipo B frente al subtipo no B.

Con respecto al período anterior, la tasa global de RP en nuestro medio no ha variado: el 10,2 (IC del 95%: 6,6–15,3%) frente al 12,8% (IC del 95%: 8–19,8%) en el período anterior, aunque ha disminuido en la infección reciente desde el 30,8 hasta el 8,3%. También ha disminuido la resistencia a los ITIAN desde el

**Tabla 1**

Características epidemiológicas de los pacientes con resistencia a los fármacos antirretrovirales

Características	n (%)	Pacientes con mutaciones de resistencia	
		n (%)	p
<b>Sexo</b>			
Varón	159 (85,0)	16 (10,1)	0,567
Mujer	28 (15,0)	3 (10,7)	
<b>Edad</b>			
≤ 40 años	112 (59,9)	14 (12,5)	0,147
> 40 años	75 (40,1)	5 (6,7)	
<b>Inmigrante</b>			
Sí	39 (20,9)	3 (7,7)	0,409
No	148 (79,1)	16 (10,8)	
<b>ADVP</b>			
Sí	7 (3,7)	0 (0,0)	0,466
No	161 (95,8)	19 (10,6)	
<b>Homosexual/bisexual</b>			
Sí	111 (59,4)	13 (11,7)	0,277
No	76 (40,6)	6 (7,9)	
<b>Heterosexual</b>			
Sí	43 (23,0)	3 (7,0)	0,321
No	144 (77,0)	16 (11,1)	
<b>Otro factor de riesgo</b>			
Sí	26 (13,9)	3 (11,5)	0,511
No	161 (86,1)	16 (9,9)	
<b>Carga viral</b>			
≤ 30.000 copias/ml	66 (35,3)	7 (10,6)	0,533
> 30.000 copias/ml	121 (64,7)	12 (9,9)	
<b>Recuento CD4</b>			
≤ 500/ml	122 (65,2)	16 (13,1)	0,052
> 500/ml	65 (34,8)	3 (4,6)	
<b>Subtipo de VIH</b>			
B	150 (80,2)	17 (11,3)	0,229
No B	37 (19,8)	2 (5,4)	
<b>Año de diagnóstico</b>			
2006	47 (25,1)	4 (8,5)	0,763
2007	73 (39,0)	8 (11,0)	
2008	67 (35,8)	7 (10,4)	

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

4,8 hasta el 2,7%, aunque la resistencia a los ITINAN se mantiene estable (el 7,2 frente al 6,9%). Las tasas de resistencia más altas en este período se han producido frente a los ITINAN de primera generación, en los que la MR más frecuentemente detectada fue la K103N, de forma similar al estudio anterior. Además, observamos un descenso en la RP en pacientes con recuento de CD4 por encima de 500/ml (desde el 11,9 hasta el 4,6%). El único grupo en el que se observó un aumento de las RP fue en pacientes con subtipo no B (desde el 3,6 hasta el 5,4%), a pesar de que la tasa de resistencia es mayor en pacientes con subtipo B.

En conclusión, la prevalencia de RP a los fármacos anti-retrovirales se ha mantenido, aunque se necesita prolongar el tiempo de estudio para poder hacer un análisis estadístico de tendencias. Se ha visto una reducción de las RP en pacientes con infección aguda y en pacientes con recuento de CD4 superior a 500/ml así como un aumento en pacientes con subtipo no B, en coincidencia con un aumento de estos subtipos en los últimos años en nuestra población<sup>5</sup>. La disminución de las RP en pacientes con una infección menos evolucionada coincide en el tiempo con la introducción de terapias optimizadas con nuevos fármacos más potentes, mejor tolerados y más simples de tomar, lo que nos lleva a concluir que estos hechos podrían estar relacionados.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Rafael Granados Monzón la revisión del manuscrito

doi:10.1016/j.eimc.2009.10.001

## Bibliografía

- Geretti AM. Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naïve persons. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:22–32.
- Brenner BG, Roger M, Moisi DD, Oliveira M, Hardy I, Turgel R, et al. Transmission networks of drug resistance acquired in primary/early stage HIV infection. *AIDS.* 2008;22:2509–15.
- Sánchez-Oñoro M, Pena-López MJ, Cárdenes-Santana MA, Zarzalejos-Andés JM, Artiles-Campelo F. Resistencias primarias a los fármacos anti-retrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por VIH en Gran Canaria entre los años 2002–2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:437–40.
- Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, Brun-Vézinet F, Clotet B, Hammer SM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis.* 2008;47:266–85.
- Holguín A, Pena MJ, Troncoso F, Soriano V. Introduction of non-B subtypes among Spaniards newly diagnosed with HIV type 1 in the Canary Islands. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:498–502.

Melisa Hernández-Febles<sup>a</sup>, José María Zarzalejos-Andés<sup>b</sup>, Miguel Ángel Cárdenes-Santana<sup>b</sup> y María José Pena-López<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpenlopd@gobiernodecanarias.org (M.J. Pena-López).

## Hacia una actualización del cuestionario SMAQ

### *Towards an update of the SMAQ questionnaire*

Sr. Editor:

La adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) continua siendo un factor determinante del éxito del tratamiento, y su medida, siempre controvertida, objeto de investigación. La reciente actualización de las recomendaciones de GESIDA para la mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral<sup>1</sup> aconseja, dado que la adherencia se trata de un fenómeno dinámico, su seguimiento sistemático, para lo que propone el uso de al menos 2 métodos diferentes. El uso de cuestionarios es una de las opciones más habituales, y el más utilizado en nuestro medio es el *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (cuestionario SMAQ)<sup>1–3</sup>, validado entre 1998 y 1999 en población española tratada con nelfinavir no potenciado<sup>4</sup>. Este sencillo cuestionario consta de 6 preguntas que investigan distintas facetas del fenómeno: a) olvidos; b) horarios; c) efectos adversos; d) omisión del fin de semana; e) cuantificación en la última semana, y f) cuantificación en el último trimestre. En los 10 años transcurridos desde su validación, los cambios en todos los ámbitos de la enfermedad causada por el VIH han sido extraordinarios, y a ellos no son ajenos los esquemas del TAR, el perfil sociodemográfico del paciente, el soporte sanitario o la percepción de la enfermedad, por citar algunos de los factores más señalados que afectan a la adherencia<sup>5</sup>.

Considerando que como consecuencia del tiempo transcurrido era posible que algunas preguntas hubieran perdido cierto valor, nos planteamos la posibilidad de suprimir algunas cuestiones del SMAQ, sin perjudicar su capacidad diagnóstica. Para esto,

analizamos su resultado en 66 pacientes en tratamiento desde al menos 6 meses con 2 análogos de nucleósidos más efavirenz. Se valoró la capacidad del SMAQ de predecir cargas virales indetectables de cada una de sus cuestiones por separado y, adicionalmente, del registro de dispensaciones como método de estimar la adherencia (tabla 1). Del total, el 69,7% (IC del 95%: 57,0–80,1) de los pacientes tenía carga viral indetectable. Al suprimir las preguntas 1 o 5 se reducía el número de no adherentes en 5 y 2 pacientes, respectivamente, lo que no ocurría al suprimir cualquiera de las restantes. Al suprimir ambas se reducía a la mitad el número de no adherentes.

Administrar únicamente la pregunta 1 y la 5 proporcionaría los mismos resultados que el cuestionario completo. Es posible que la supresión sin consecuencias de esas preguntas se deba a que en los esquemas simplificados no existen restricciones horarias ni dietéticas y a que los efectos adversos no son tan limitantes<sup>6–8</sup>. La pregunta sobre el fin de semana también se ha encontrado innecesaria en otros estudios en los que se ha utilizado el cuestionario del ACTG<sup>9</sup>. En la población estudiada no están presentes inicios del TAR ni esquemas con inhibidores de proteasa o de rescate; en estas situaciones es posible que la reducción que proponemos no sea oportuna. Por otra parte, los ítems eliminados pueden proporcionar información sobre las causas de la falta de adherencia, por lo que podrían utilizarse siempre y cuando las preguntas clave hubieran resultado positivas. Nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones, como el pequeño tamaño muestral, la falta de un método patrón o no considerar la influencia de otros factores diferentes a la adherencia en la aparición de cargas virales. No obstante, a pesar de ellas, consideramos que los resultados pueden servir para reforzar la idea de que el cuestionario SMAQ, cuyas aportaciones a la investigación y a la