



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

La práctica de un tratamiento antirretroviral empírico es dependiente del porcentaje de resistencias primarias del virus de la inmunodeficiencia humana

Clotilde Fernández Gutiérrez Del Álamo^a, Elena López Tinoco^b, Adriana Fernández Rodríguez^b, María José Soto Cárdenas^b, Carmen Lozano Domínguez^a, Samuel Bernal Martínez^c, Francisca Guerrero Sánchez^b y José Antonio Girón-González^{b,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de julio de 2011

Aceptado el 19 de diciembre de 2011

On-line el 23 de febrero de 2012

Palabras clave:

VIH

Resistencia a antirretrovirales

Supresión virológica

Enfermos naïve

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio es conocer la prevalencia y tipo de resistencias primarias en nuestro medio y la combinación terapéutica más adecuada para conseguir una respuesta virológica e inmunológica en nuestros pacientes.

Pacientes y métodos: Análisis observacional de los enfermos con nuevo diagnóstico de infección por VIH durante el período 2008-2010. Evaluación de las características clínicas, virológicas, incluyendo análisis de resistencia a antirretrovirales, e inmunológicas basales como variables independientes. Análisis estadístico bivariante, siendo la variable dependiente la consecución de carga viral indetectable tras 6 meses de tratamiento antirretroviral. Los datos se proporcionan como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje).

Resultados: Durante el período citado 73 enfermos fueron diagnosticados por primera vez de infección por VIH (53 varones [73%]; edad: 36 [30-46] años; uso previo de drogas por vía parenteral: 5 enfermos [7%]; coinfección por virus de la hepatitis C: 13 casos [18%]). Existían síntomas relacionados con infección aguda por VIH en 10 enfermos (14%). Un 37% del total ($n=27$) presentaba valores de linfocitos T CD4+ menores de 350 mm^3 . La instauración o no de tratamiento siguió las guías de GESIDA (no tratamiento: 20 enfermos; tenofovir + emtricitabina + efavirenz: 28 casos; abacavir + lamivudina + efavirenz: un caso; tenofovir + emtricitabina + inhibidores de la proteasa: 5 casos; abacavir + lamivudina + inhibidores de la proteasa; un caso; 18 enfermos no acudieron a citas de seguimiento). Con posterioridad se recibió el estudio de resistencias que detectó una tasa de resistencias primarias totales de un 12,7% (intervalo de confianza del 95%: 3-22), distribuidas del siguiente modo: resistencia aislada a nucleósidos en un 2% (M184V), a no análogos en un 9% (K103N) y combinada a nucleósidos y no nucleósidos en un 2%; no se detectaron mutaciones que confirmaran resistencia a inhibidores de la proteasa. Como consecuencia 5 de 35 enfermos (14%) a los que se instauró tratamiento precisaron modificaciones terapéuticas para conseguir carga viral indetectable. La existencia de resistencias no se relacionó con las características epidemiológicas, virológicas (incluyendo la infección por subtipos no B) o inmunológicas analizadas.

Conclusiones: En el presente estudio se pone de manifiesto el cambio de patrón epidemiológico en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en nuestra área. Es de destacar la aparición de mutaciones de resistencia en más del 5% de los nuevos casos, lo que puede comprometer la eficacia de algunas pautas de tratamiento empírico recomendado en las guías de tratamiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseantonio.giron@uca.es (J.A. Girón-González).

Use of an empirical antiretroviral treatment depends on the primary resistance rate of the human immunodeficiency virus

ABSTRACT

Keywords:

HIV
Resistance to antiretrovirals
Virological suppression
Naïve patients

Objective: The objective of this study was the analysis of the prevalence and type of primary resistance to antiretroviral drugs in patients diagnosed with HIV infection, and to determine the most appropriate empirical treatment to obtain a virological and immunological response.

Patients and methods: An observational analysis of patients with a *de novo* diagnosis of HIV infection during the period 2008–2010. Clinical, immunological and virological characteristics, including genotype analysis of resistance to antiretrovirals, were considered as independent variables. The dependent variable was an undetectable HIV viral load after six months of treatment. Data are provided as median (interquartile range) and absolute number (percentage).

Results: Seventy-three patients with a *de novo* diagnosis of HIV infection were included [53 males (73%); 36 (30–46) years-old; prior use of intravenous drugs: 5 patients (7%); hepatitis C virus co-infection: 13 individuals (18%)]. Ten patients (14%) showed symptoms attributable to acute HIV infection. A CD4+ T cell count lower than 350 mm³ was detected in a 37% (n=27) of all patients. The initiation of antiretroviral therapy followed the GESIDA recommendations (no therapy: 20 patients; tenofovir + emtricitabine + efavirenz: 28 patients; abacavir + lamivudine + efavirenz: 1 patient; tenofovir + emtricitabine + protease inhibitors: 5 patients; abacavir + lamivudine + protease inhibitors: 1 patient; 18 patients were lost in the follow-up). After starting antiretroviral therapy, the resistance analyses detected the existence of primary resistance to antiretrovirals in 12.7% (confidence interval 95%: 3–22) of the patients, distributed as follows: isolated resistance to nucleosides was detected in 2% (M184 V), to nevirapine/efavirenz in 9% (K103 N), and combined resistance to nucleosides and non-nucleosides in 2%; there were no cases of resistance to protease inhibitors. Consequently, antiretroviral therapy was changed in 5 (14%) out of 35 patients, attaining an undetectable HIV viral load at 6 months in all of them. The primary resistance to antiretrovirals was not related with epidemiological, virological (including infection by non B subtype) or immunological variables.

Conclusions: In the present study, a change in the epidemiological pattern of *de novo* diagnosis of HIV infection in our area has been observed. The existence of resistance mutations in more than 5% of the new cases is noteworthy. This finding must be considered in order to establish the rules of empirical treatment in our area.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se realiza en función de los criterios sistematizados en las diferentes guías publicadas^{1–3}. Dichas guías basan sus recomendaciones fundamentalmente en la existencia de ensayos clínicos previos que han demostrado la superioridad, o no inferioridad, de determinadas combinaciones de fármacos antirretrovirales con respecto a otras. Sin embargo, tales recomendaciones deben verse moduladas por la existencia o ausencia de resistencias a los fármacos empleados en las denominadas combinaciones preferentes. En este sentido y en el momento actual, una de estas combinaciones preferentes, constituida por tenofovir, emtricitabina y efavirenz en forma de preparación coformulada, presenta un talón de Aquiles evidente: la escasa barrera genética de emtricitabina y efavirenz, de modo que mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa podrían conducir a una situación en la que dicho tratamiento fuera ineficaz. En efecto, una sola mutación en el gen de la transcriptasa inversa tal como la mutación M184V determina la ausencia de actividad de emtricitabina o lamivudina⁴; y la mutación K103 N induce la pérdida de actividad antiviral de efavirenz o nevirapina^{5,6}. En presencia de una o de ambas mutaciones, la triple terapia comentada se convertiría, en definitiva, en una bi o monoterapia encubierta. Debido a ello, se ha considerado que deben realizarse pruebas de resistencias a fármacos antirretrovirales en enfermos *naïve*, fundamentalmente en aquellas áreas en las que el porcentaje de resistencias primarias supere un 5%, siendo coste-efectiva a partir de un 1%^{7,8}. Sin embargo, el análisis de dichas resistencias no se ha llevado a cabo en todas las provincias de España, a pesar del esfuerzo que supuso el estudio realizado en la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS), recientemente comunicado⁹. Por otro lado, la existencia de poblaciones minoritarias de VIH puede no ser detectable en dichos análisis, observándose sin embargo, tras inicio del

tratamiento antirretroviral y comprobación de la incapacidad para conseguir una carga viral VIH indetectable mediante el mismo^{10,11}.

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia y tipo de resistencias primarias en nuestro medio y la combinación terapéutica más adecuada para conseguir una respuesta virológica en los pacientes que inician el tratamiento.

Pacientes y métodos

Pacientes estudiados

Todos los pacientes diagnosticados por primera vez de infección por el VIH durante el período 2008–2010 en el Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz) fueron incluidos en el estudio. La población de referencia de este hospital es aproximadamente de 275.000 habitantes y en él se atiende de forma habitual a todos los pacientes con infección por el VIH.

Variables analizadas

Se recogieron los datos epidemiológicos y clínicos de todos los pacientes, así como la primera determinación de linfocitos CD4 y carga viral del VIH. En aquellos enfermos sometidos a tratamiento se determinó asimismo la situación clínica, virológica e inmunológica al mes, tres y 6 meses de iniciarse el tratamiento.

Se extrajo una muestra de sangre de los pacientes en tubos con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) para los estudios de resistencia. En las primeras dos horas tras la extracción se separó el plasma y se congeló a -80 °C en tres alícuotas hasta la realización de la prueba. Antes del estudio de resistencia, se midió la carga viral VIH plasmática. Para la realización de las pruebas de resistencia se requirió la presencia de más de 1.000 copias/ml

de ARN-VIH en plasma; en cualquier caso, ninguno de los enfermos analizados presentó una carga viral VIH menor de 100 copias/ml.

Definiciones

La presencia de anticuerpos anti-VIH fue detectada por EIA (Vitros anti-HIV, Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY, EE. UU.) y confirmada por Western blot (New Lav Blot I, Bio-Rad, Marnes La Coquette, Francia). La carga viral VIH fue determinada mediante transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Abbott RealTime HIV-1, Abbott Park, IL, EE. UU.). Los individuos con infección por VIH fueron agrupados de acuerdo a la clasificación *Center for Disease Control* (CDC) (1993).

Se consideraron seroconversores recientes todos los pacientes con infección aguda y aquéllos con ausencia de anticuerpos anti-VIH en el último año¹².

La infección aguda por el VIH fue diagnosticada cuando ante un cuadro clínico compatible (síndrome mononucleósico o meningoencefalitis viral), se comprobó la presencia de ARN-VIH y ausencia de anticuerpos anti-VIH, con seroconversión posterior^{13,14}.

Todos aquellos sujetos que no se englobaban entre los seroconversores recientes ni entre las infecciones agudas fueron considerados como infectados crónicamente por VIH.

La infección avanzada por VIH fue definida como aquella que afecta a pacientes cuya primera determinación de linfocitos T CD4+ fue menor de 350 células/mm³ y/o que presentan entidades oportunistas características del estadio C de la clasificación CDC¹.

Se consideró que existía un fracaso virológico al tratamiento cuando la carga viral VIH era detectable tras 24 semanas de terapia antirretroviral¹.

La adherencia fue analizada mediante entrevista personal y valoración de la recogida de medicación en la farmacia hospitalaria.

Esquema del estudio

Tras el diagnóstico de la infección por VIH los enfermos fueron clasificados en función de la existencia de infección reciente (seroconversores recientes e infección aguda) o de infección crónica. Se inició tratamiento antirretroviral de modo inmediato tras el diagnóstico y la evaluación inicial en aquellos enfermos con infección aguda por VIH y síntomas prolongados –más de 7 días–, con o sin meningoencefalitis (en el resto de casos de infección aguda no se reunieron criterios de gravedad ni se detectó meningoencefalitis)¹⁵ y en aquellos otros con enfermedades oportunistas diferentes a la tuberculosis, de acuerdo a las guías de GESIDA¹. Los enfermos fueron evaluados clínica, inmunológica y virológicamente al mes, a los tres y a los 6 meses tras el inicio del tratamiento.

Análisis genotípico

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un estudio genotípico en el centro de referencia (Servicio de Microbiología, Hospital Virgen de Valme, Sevilla) mediante secuenciación del gen *pol* del VIH-1 (Trugene HIV-1 genotyping assay, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, EE. UU.), con el objetivo de detectar las mutaciones genómicas en la región de la proteasa y en parte de la región de la transcriptasa inversa del VIH. La interpretación de la secuencia se realizó atendiendo a la lista de mutaciones asociadas a resistencia a antirretrovirales de la Organización Mundial de la Salud, 2009¹⁶. El subtipo del VIH se determinó comparando la secuencia con la base de datos de la Universidad de Stanford (<http://www.hivdb.stanford.edu>) y, adicionalmente, con la base del Instituto Max Planck (<http://www.geno2pheno.org>).

La resistencia genotípica fue definida como la presencia de alguna mutación asociada a resistencia según Bennet et al.¹⁶. Las

mutaciones menores en el gen de la proteasa no se consideraron asociadas a resistencia, dado que no es posible determinar si son variaciones naturales o secundarias a la exposición a fármacos antirretrovirales.

Análisis estadístico

Los datos de las variables cualitativas se expresaron como número absoluto (porcentaje); los datos de las variables cuantitativas como mediana (intervalo intercuartiles). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para comparar variables categóricas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para comparar variables continuas. Se utilizó el paquete estadístico del programa SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, EE. UU.).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Puerta del Mar, Cádiz. A todos los pacientes se les informó de la naturaleza del estudio y se les pidió su consentimiento informado.

Resultados

Características epidemiológicas, clínicas, virológicas e inmunes de los enfermos estudiados

Un total de 73 pacientes fueron diagnosticados de nueva infección por el VIH durante el período 2008-2010 (21 enfermos fueron diagnosticados en 2008; 21 en 2009 y 31 en 2010). El VIH-1 fue el responsable de todas las infecciones diagnosticadas; no se detectó ningún caso de infección por el VIH-2. En la tabla 1 se muestran las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes.

Cuarenta y cuatro (60%) casos fueron diagnosticados en consultas de Centros de Salud, debido a la solicitud por parte del propio individuo o ante la existencia de conductas de riesgo/pareja sexual previamente diagnosticada de infección por VIH (los enfermos con estas características fueron evaluados rutinariamente cada 6 meses); en todos estos casos, los enfermos estaban asintomáticos. El resto lo fue en el hospital ante la presencia de cuadros compatibles con infección aguda por VIH o de la existencia de entidades oportunistas en ellos. Solo uno de los casos (1,4%) fue diagnosticado en un inmigrante de procedencia subsahariana.

Hubo 12 casos (16%) de seroconversión reciente y 10 de infección aguda por VIH (14%). Las características diferenciales con los enfermos con infección crónica por VIH se presentan en la tabla 1. Una menor edad ($p < 0,001$), un estadio clínico CDC menos avanzado ($p < 0,001$), un recuento de linfocitos T CD4/mm³ incrementado ($p = 0,001$) y una menor carga viral VIH ($p = 0,023$) fueron características diferenciales en los enfermos con infección aguda o reciente (tabla 1).

Las infecciones agudas se presentaron clínicamente como síndrome mononucleósico (9 casos: 90%; en uno de ellos, concomitantemente, con meningitis viral aguda) o como fiebre de origen no aclarado y pérdida de peso (un caso: 10%).

El 37% ($n = 27$) de los enfermos tenían la enfermedad avanzada (recuento de linfocitos CD4 < 350 células/mm³ en el momento del diagnóstico, 19 de ellos con infección oportunista). Veinte enfermos (27% del total) presentaban un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200 mm³.

Estudio de resistencia a fármacos antirretrovirales

Dieciocho enfermos no acudieron tras la primera consulta (consulta encaminada al diagnóstico e historia clínica inicial) ni

Tabla 1

Características epidemiológicas, clínicas, virológicas e inmunológicas de 73 enfermos con nuevo diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Parámetro	Total (n = 73)	Seroconversores recientes + infección aguda (n = 22)	Infección crónica (n = 51)
Edad (años)	36 (30-46)	30 (22-36)	40 (33-49)**
Sexo varón (n, %)	53 (73)	17 (77)	36 (68)
Conducta de riesgo (n, %)			
Uso de drogas por vía parenteral	5 (7)	0 (0)	5 (10)
Sexual	68 (93)	22 (100)	46 (90)
Estadio CDC			
Estadio A	49 (67)	22 (100)	27 (53)***
Estadio B	9 (12)	0 (0)	9 (18)
Estadio C	15 (21)	0 (0)	15 (29)
VIH subtipo B ^a	47/55 (91)	14/16 (88)	33/39 (85)
Recuento de linfocitos T CD4+/mm ³	357 (80-564)	540 (416-760)	237 (66-446)**
Carga viral VIH basal (\log_{10} copias/ml)	4,76 (3,85-4,36)	4,67 (3,65-4,84)	4,77 (3,27-4,57)*
Enfermos con anticuerpos anti-virus hepatitis C positivos (n, %)	13 (18)	2 (10)	11 (26)
Enfermos con HbsAg positivo (n, %)	2 (3)	1 (5)	1 (2)
Enfermos con serología de lúes positiva	4 (6)	1 (5)	3 (6)

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje).

CDC: clasificación Center for Disease Control.

^a Realizado en 16 casos con seroconversión reciente o infección aguda y en 39 casos de enfermos con infección crónica.

* p < 0,05.

** p < 0,01.

*** p < 0,001.

respondieron a la consulta telefónica, con el objetivo del control de la enfermedad.

Se realizó un estudio genotípico en los 55 casos restantes (75%). En todos ellos se consiguió amplificar la muestra. El subtipo de VIH fue mayoritariamente B (47 de 55 enfermos: 85%), detectándose infección por subtipos A en 5 (4 de ellos, A1), C en uno, D en uno y 08_BC en uno. Aplicando la metodología de Bennett et al.¹⁶, 7 pacientes (12,7%, intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,0-22,4%) presentaron mutaciones de resistencia: uno (1,8%) de modo aislado a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los núcleos(t)idos (ITIAN) [se trataba de la mutación M184V], 5 (9,1%) de modo aislado a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) [mutación K103 N en todos

los casos]. En uno (1,8%) de los casos señalados hubo resistencia a dos familias de fármacos (mutaciones M184V y K103 N, simultáneamente) (tabla 2). La prevalencia de resistencias primarias en seroconversores recientes o en aquellos con infección aguda fue del 21,5% (4 de 19 enfermos analizados) (IC del 95%: 6,1-45,6%), mientras que en el resto de nuevos diagnósticos (infección crónica) fue del 8,3% (tres de 36 enfermos analizados) (IC del 95%: 1,8-22,5%). El análisis de clusters de transmisión detectó que dos de los enfermos con mutación K103 N presentaban una homología mayor del 98%.

En la tabla 3 se muestran las características diferenciales de los pacientes con virus que presentaran alguna resistencia mayor respecto a aquellos sin mutaciones de resistencia mayor. No hubo diferencias entre los pacientes con mutaciones de resistencia

Tabla 2

Características de los pacientes con mutaciones de resistencia (n = 7) entre los enfermos estudiados (n = 55)

Caso	Año diagnóstico	Sexo	Edad (años)	Transmisión	Seroconversión reciente o infección aguda	CD4/mm ³	Carga viral VIH (\log_{10} copias/ml)	Subtipo	Mutaciones
1	2010	Varón	32	Sexual	No	600	5,01	B	TI: K103 N P: Ninguna
2	2010	Mujer	22	Sexual	Sí	464	4,62	B	TI: E138A, M184V P: Ninguna
3	2010	Varón	48	Sexual	No	40	4,48	B	TI: K103 N P: Ninguna
4	2010	Mujer	29	Sexual	Sí	564	3,82	B	TI: K103 N P: Ninguna
5	2009	Varón	47	Sexual	No	80	5,60	No B	TI: K103 N P: L10V, I13V, I15V, M36I, D60E, L63P, H69K, L89M
6	2009	Varón	36	Sexual	Sí	419	3,55	No B	TI: K103 N P: L10V, I13V, I15V, M36I, D60E, L63P, H69K, L89M
7	2008	Varón	26	Sexual	Sí	416	4,94	B	TI: M184V, K103 N P: L63T, V77I

P: proteasa viral; TI: transcriptasa inversa.

Tabla 3

Características diferenciales entre enfermos con o sin mutaciones de resistencia entre los enfermos estudiados (n=55)

Parámetro	Enfermos con infección por VIH sin resistencia a antirretrovirales (n=48)	Enfermos con infección por VIH con resistencia a antirretrovirales (n=7)	p
Edad (años)	37 (30-46)	32 (26-47)	0,454
Sexo varón (n, %)	35 (73)	5 (71)	1,000
Conducta de riesgo (n, %)			
Uso de drogas por vía parenteral	3 (10)	0 (0)	1,000
Sexual	45 (90)	7 (100)	1,000
Seroconversores recientes	7 (15)	2 (29)	0,321
Infección aguda	8 (17)	2 (29)	0,599
Estadio CDC			
Estadio A	28 (58)	5 (71)	0,689
Estadio B	7 (15)	1 (14)	1,000
Estadio C	13 (27)	1 (14)	0,664
VIH subtipo B	42 (88)	5 (71)	0,267
Recuento de linfocitos T CD4+/mm ³	292 (113-564)	418 (70-498)	0,935
Carga viral VIH basal (\log_{10} copias/ml)	4,71 (4,26-5,18)	4,62 (3,55-5,31)	0,919

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje).

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

y aquellos que no las tenían con respecto a edad, sexo, conducta de riesgo para la infección por VIH, porcentaje de seroconversores recientes o de enfermos con infección aguda por VIH, presencia de infecciones oportunistas, infección por subtipos no B, recuento de linfocitos CD4 o carga viral VIH.

Tratamiento antirretroviral y evolución de los enfermos

Se indicó el inicio de tratamiento antirretroviral en 35 pacientes, de acuerdo con las guías de GESIDA¹. La pauta mayoritaria de inicio consistió en dos análogos de núcleos(t)idos (fundamentalmente tenofovir + emtricitabina) y efavirenz. Las causas de inicio de tratamiento fueron: presencia de infección oportunista (n=19), infección aguda con sintomatología prolongada o meningitis aguda (n=8), recuento de linfocitos T CD4+ < 200 mm³, incluso en ausencia de infección oportunista (n=5), y deseo expreso del enfermo (n=3). Dicho tratamiento fue comenzado habitualmente con anterioridad a la recepción del resultado de las pruebas de resistencias. Las combinaciones empleadas se detallan en la tabla 4.

Falleció un enfermo como consecuencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva, en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune. En 5 de los 35 enfermos tratados (14%) (tres de ellos con infección oportunista y dos en los que se instauró por deseo del paciente, todos ellos con mutaciones de resistencia

a antirretrovirales) no se consiguió una respuesta virológica (entendida como carga viral VIH < 50 copias/ml tras tres meses de tratamiento), a pesar de adherencia correcta, requiriéndose modificaciones del tratamiento y consigliéndose, tras ello y en todos los enfermos supervivientes, carga viral indetectable a los 6 meses de tratamiento

Discusión

La presente serie refleja las características de los enfermos con un diagnóstico de inicio de infección por VIH en una provincia con una tasa de inmigración estable reducida. La prevalencia de resistencias primarias en seroconversores recientes o en aquellos con infección aguda fue del 21,5%, mientras que en el resto de nuevos diagnósticos (infección crónica) fue del 8,3%. Estos porcentajes se sitúan por encima del 5%, punto de corte en el que algunos expertos colocan el límite coste-beneficio para la realización de estudios genotípicos en pacientes naïve antes de iniciar el TAR^{3,4}. La prevalencia de resistencias primarias del VIH a los antirretrovirales en países desarrollados oscila en torno a un 11-20% y ha aumentado en años recientes¹⁷⁻²⁰; en España, por el contrario, el porcentaje ha descendido desde un 14 a un 8,4%^{9,18,20,21}, porcentajes que varían dependiendo del año del estudio y de si se realiza en pacientes con infecciones recientes (primoinfección, seroconversores

Tabla 4

Tratamiento antirretroviral instaurado en los enfermos analizados (n=55)

Tratamiento	N	Resistencia a los antirretrovirales empleados en el tratamiento	¿Se requirieron modificaciones de tratamiento? Causa	Tratamiento empleado tras la modificación
Ninguno	20			
Tenofovir + emtricitabina + efavirenz	28	Efavirenz (n=4) Efavirenz + emtricitabina (n=1)	Sí: Resistencia primaria: n=5 Efectos adversos: n=1	Tenofovir + emtricitabina + Darunavir/r (n=4) Tenofovir + etravirina + darunavir/r (n=1) Tenofovir + emtricitabina + etravirina (n=1)
Abacavir + lamivudina + efavirenz	1	No	No	
Tenofovir + emtricitabina + lopinavir/r	3	No	No	
Tenofovir + emtricitabina + darunavir/r	2	Emtricitabina (n=1)	Sí: Resistencia primaria a emtricitabina, aunque se había conseguido carga viral indetectable	Tenofovir + etravirina + darunavir/r (n=1)
Abacavir + lamivudina + atazanavir/r	1	No	No	

recentes, etc.) o en pacientes *naïve* con infección crónica. En el estudio de la cohorte CoRIS la prevalencia fue del 8,5% con un IC del 95% que osciló entre 6,6 y 10,8%⁹, porcentajes que se superponen a los detectados en nuestra serie, aunque la mediana de ésta fuera superior (12,7%, IC del 95%: 3,0–22,4%). Existen zonas de España, como Gran Canaria²², en las que se ha comunicado una prevalencia de mutaciones primarias que oscila entre un 11% (en casos de infección crónica) y un 31% (casos de infección reciente), porcentajes similares a los detectados por nuestro grupo, aunque dicho estudio se realizó en un periodo diferente al actual y no siguió la metodología de Bennett, empleada en la presente serie.

En este estudio, ninguno de los factores analizados se asoció a la presencia de mutaciones de resistencia. Es probable que la resistencia no dependa en sí del subtipo de VIH o de los otros parámetros estudiados en los enfermos de la presente serie, sino de la resistencia previa experimentada por aquellos individuos que transmitieron la enfermedad, que a su vez depende de los tratamientos antirretrovirales a los que estuvieron expuestos con anterioridad.

En general se acepta la necesidad de inicio de tratamiento precozmente en enfermos *naïve* con entidades diagnósticas de estadio C y en enfermos con infección aguda grave por VIH. El estudio ACTG A5164 incluyó a pacientes con infecciones oportunistas diferentes de la tuberculosis y demostró que el TAR precoz (administrado antes de las dos semanas del inicio del tratamiento del evento oportunista) redujo de forma significativa (49%) el riesgo de progresión clínica (nueva infección oportunista o muerte) con respecto a diferir el tratamiento antirretroviral (entre 30 y 270 días)²³. Asimismo, se ha indicado inicio precoz de tratamiento en enfermos con infección aguda grave, incluyendo aquella con afectación neurológica (meningoencefalitis aguda, entre otras)^{1,24}. Estos fueron los casos en los que se inició precozmente el tratamiento en nuestra serie.

La pauta de tratamiento más empleada como tratamiento de inicio en los enfermos del presente trabajo fue la combinación tenofovir + emtricitabina + efavirenz, en preparación coformulada. Siguiendo un esquema de tratamiento similar al nuestro (inicio previo a la recepción de estudios de resistencia), una serie reciente sobre la eficacia de la combinación tenofovir + emtricitabina + efavirenz en enfermos con infección aguda por VIH comprobó que un 14,8% debió modificar o suprimir el tratamiento inicial en estos primeros 6 meses de seguimiento, aunque solo un 4,8% lo hizo por fracaso virológico²⁴. Aunque en nuestra serie, debido al mayor porcentaje de resistencias primarias, la no consecución de indetectabilidad de la carga viral VIH en este subgrupo representó un porcentaje importante (5 de 28 enfermos, 17,9%, que iniciaron tratamiento con dicha combinación), se precisó la suspensión del tratamiento como consecuencia de efectos adversos en solo un enfermo adicional; en consecuencia, si valoráramos la respuesta virológica por intención de tratar, se habría conseguido una carga viral indetectable con tenofovir + emtricitabina + efavirenz en un 79,5% de los enfermos; más aún, las modificaciones terapéuticas una vez recibidos los estudios de resistencia permitieron la consecución de la respuesta virológica en la totalidad de enfermos de este subgrupo.

La principal trascendencia clínica de los hallazgos presentados es la necesidad de modular las recomendaciones de tratamiento antirretroviral realizadas en las diversas guías terapéuticas en función de las resistencias de cada zona. Puede considerarse que la presencia de resistencias en un porcentaje apreciable de pacientes debiera determinar que la pauta predominante de inicio sea aquella en la que intervengan inhibidores de proteasa, fundamentalmente debido a su alta barrera genética; al menos hasta que se conozca la sensibilidad del VIH a inhibidores de la transcriptasa inversa, núclos(t)ídicos y no nucleósidos. Así ha sido propuesto, de hecho, en las últimas guías de la *European AIDS Clinical Society*²⁵.

Un aspecto desafortunado de la serie es la existencia de un número, a nuestro juicio importante de enfermos que se negaron a acudir a consultas de valoración y seguimiento, a pesar de la insistencia telefónica al respecto. Otra limitación de este trabajo es que el ámbito en que se ha realizado podría dificultar la extrapolación de los resultados a otras zonas del territorio nacional. Pero, ciertamente los resultados de la cohorte CoRIS⁹ obtenidos a partir de los datos de 32 hospitales de 15 comunidades autónomas españolas¹⁷, no pueden tampoco ser extrapolables a toda España, como se demuestra en este estudio. Debido a las implicaciones que las resistencias de los casos nuevamente diagnosticados pudieran tener en la eficacia de tratamiento^{26,27}, proponemos que cada una de las áreas sanitarias disponga de estudios de resistencia actualizados que permitan adecuar la terapia de inicio más apropiada a sus particularidades.

En resumen, en nuestro estudio se pone de manifiesto el cambio de patrón epidemiológico en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en nuestra área: reducción de la drogadicción parenteral como conducta de riesgo de transmisión del VIH, aparición de subtipos no B, gran proporción de casos diagnosticados a partir de infecciones agudas por VIH y aparición de mutaciones de resistencia en más del 5% de los nuevos casos, lo que puede comprometer la eficacia de algunas pautas de tratamiento empírico recomendado en las guías de tratamiento.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por ayudas a la investigación del Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS 08/0869) y de la Consejería de Salud, Junta de Andalucía (PI-0076/2008).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional del 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 (Actualización enero 2011). *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011;29:e1–103.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [consultado 1 Jul 2011]. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2010;304:321–33.
- Schuurman R, Nijhuis M, Van Leeuwen R, Schipper P, De Jong D, Collis P, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis.* 1995;171:1411–9.
- Baldwin M, Oette M, Daumer MP, Hoffmann D, Pfister HJ, Kaiser R. Prevalence of minor variants of HIV strains at reverse transcriptase position 103 in therapy-naïve patients and their impact on the virological failure. *J Clin Virol.* 2009;45:34–8.
- Geretti AM, Fox ZV, Booth CL, Smith CJ, Phillips AN, Johnson M, et al. Low-frequency K103N strengthens the impact of transmitted drug resistance on virologic responses to first-line efavirenz or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:569–73.
- Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, et al. Resistance testing before performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1316–23.
- Hecht FM, Grant RM. Resistance testing in drug-naïve HIV-infected patients: is it time. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1324–5.
- García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Álvarez M, Pérez-Romero P, Pérez-Elías MJ, et al. Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral Res.* 2011;91:150–3.
- Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS.* 1999;13:123–7.

11. Peuchant O, Thiebaut R, Capdepont S, Lavignolle-Aurillac V, Neau D, Morlat P, et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. AIDS. 2008;22:1417–23.
12. Moreno C, Huerta I, Lezaún ME, González A. Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertores. El período de incubación del sida en España antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia. Med Clin (Barc). 2000;115:681–6.
13. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV type 1 infection. Clin Infect Dis. 2004;38:1452–8.
14. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin Jr DK, Lennox J, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. Arch Intern Med. 2003;163:2097–100.
15. Dalmau J, Puertas MC, Azuara M, Marino A, Frahm N, Mothe B, et al. Contribution of immunological and virological factors to extremely severe primary HIV type 1 infection. Clin Infect Dis. 2009;48:229–38.
16. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted human immunodeficiency virus type 1 drug-resistance: 2009 update. PLoS One. 2009;4:e4724.
17. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, Baxter JD, Huppler HK, Peng G, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005;40:468–74.
18. Wensing AM, Van der Vijver DA, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J Infect Dis. 2005;192:958–66.
19. Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. BMJ. 2005;331:1368.
20. Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, Novak RM, MacArthur RD, Baxter JD, et al. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, anti-retroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. J Infect Dis. 2009;199:693–701.
21. De Mendoza C, Rodríguez C, Colomina J, Tuset C, García F, Eiros JM, et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. Clin Infect Dis. 2005;41:1350–4.
22. Sánchez M, Pena MJ, Cárdenas MA, Zarzalejos JM, Artiles F. Resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por el VIH en Gran Canaria entre los años 2002–2005. Enferm Infect Microbiol Clin. 2007;25:437–40.
23. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sánchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One. 2009;4:e5575.
24. Gay CL, Mayo AJ, Mfalila CK, Chua H, Barry AC, Kuruc JAD, et al. Efficacy of NNRTI-based antiretroviral therapy initiated during acute HIV infection. AIDS. 2011;25:941–9.
25. European AIDS Clinical Society EACS Guidelines [consultado 1 Jul 2011]. October 2011. Disponible en: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>
26. SPREAD Programme. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. AIDS. 2008;22:625–35.
27. Wittkop L, Günthard HF, De Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, De Luca A, 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.