

## Las resistencias a los antirretrovirales: un debate clínico, de salud pública y de política sanitaria

Luis Guerra Romero y Francisco Parras Vázquez

Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

**Resistencias a los medicamentos; Farmacorresistencia**

La introducción, en los últimos años, de los tratamientos de alta eficacia en la inhibición de la replicación viral se ha asociado a un pronóstico de la infección por el VIH mucho más favorable, manifestado mediante un notable incremento de la supervivencia de los casos tratados con los antirretrovirales, la mejoría de su calidad de vida y la disminución de las múltiples complicaciones infecciosas acompañantes. Estos avances han ido ligados a un conocimiento profundo del efecto de las terapias de combinación sobre la dinámica de la replicación del virus y sobre las características de la recuperación inmune, además de al empleo, en la práctica clínica, de la determinación de la denominada «carga viral plasmática de VIH<sup>1,2</sup>.

Un componente clave a tener en cuenta, en relación con el tratamiento antiviral, es el de las «resistencias a los antirretrovirales». Este término alude, simplemente, a la capacidad del propio virus de ser menos susceptible a la acción de los fármacos anti-VIH. La aparición de resistencias frente a los antimicrobianos es un fenómeno biológico bien conocido de la enfermedad infecciosa en el ser humano, existiendo múltiples ejemplos que lo ilustran entre las bacterias, los hongos, los parásitos y los virus. Es más, el VIH se caracteriza, precisamente, por una notable capacidad genética de su población viral de adaptación a la presión selectiva de tales fármacos, un hecho que está íntimamente ligado al grado de eficacia del tratamiento antiviral<sup>3,4</sup>. Las técnicas desarrolladas hasta la actualidad para la detección de las resistencias del VIH se agrupan en dos tipos de tests: fenotípicos y genotípicos. Mediante los primeros se analiza la capacidad de los distintos antirretrovirales, empleados a diferentes concentraciones, de inhibir la replicación viral en cultivos celulares. Con los segundos, se identifican las mutaciones de los genes de la transcriptasa inversa (RT) y de la proteasa que codifican resistencias a estos fármacos. Ambos tipos de pruebas tienen, desde un punto de vista estrictamente analítico, una serie de ventajas y desventajas, sobre las que no es posible extenderse aquí<sup>5</sup>.

Estas páginas recogen la posición oficial de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) sobre la determinación de las resistencias a los antirretrovirales, especialmente sobre su significación clínica y de salud pública, el uso asistencial de los test genotípicos, el empleo de éstos en programas de vigilancia epidemiológica y la promoción de la investigación de este fenómeno.

La introducción de los tests de resistencias como una prestación del Sistema Nacional de Salud (SNS) debe evaluarse de

forma sistemática y, en este sentido, al igual que con los antirretrovirales o con la carga viral, proponemos un amplio marco conceptual de análisis<sup>6</sup>. Este marco se basa en la necesidad del «continuo» de la evaluación, que incorpora progresivamente el flujo de conocimientos procedentes de los distintos dominios temáticos o disciplinas, recogidos sucintamente en la figura 1. Este flujo parte de la investigación virológica básica y del desarrollo analítico de los tests, pasa por la información sobre el significado clínico y la relevancia para la salud pública de la aparición de resistencias y finaliza con los estudios de su implantación (programas de control de calidad, investigación sobre su efectividad y análisis socioeconómicos de su empleo, entre otros). En relación con el conocimiento procedente de la investigación clínica aplicada y de salud pública, información esencial a la hora de decidir sobre la aplicación de los tests en la práctica asistencial, podemos dividirlo esquemáticamente en los siguientes elementos:

1. El reconocimiento de que el desarrollo de resistencias es un fenómeno biológico esencial a tener en cuenta para el establecimiento de los principios terapéuticos frente a la infección por el VIH<sup>1,2,4</sup>.
2. El significado pronóstico de la aparición de resistencias, es decir, el valor predictivo que su desarrollo tiene durante la historia natural de la infección por el VIH en los casos tratados con antirretrovirales. Es sobre este aspecto sobre el que hay más publicaciones en la bibliografía y, en resumen, se puede afirmar que la aparición de resistencias se asocia a una peor evolución virológica (carga viral elevada, expresión de fracaso terapéutico) y clínica (descrita para la zidovudina en monoterapia)<sup>7,8</sup>.
3. La utilidad clínica del uso de los resultados de las resistencias, entendiendo el término «utilidad» como que el uso de dichos resultados sea una guía útil para la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con infección por el VIH. En relación con este aspecto fundamental, hay varios ensayos clínicos cuyos resultados favorables han sido comunicados en congresos científicos recientes<sup>9,10</sup>. Uno de estos ensayos, ya publicado, ha objetivado el beneficio virológico del empleo de los tests genotípicos<sup>11</sup>.
4. El posible uso de la variable «tiempo hasta el desarrollo de resistencias» como una medida de eficacia de los antirretrovirales, la cual podría ser incorporada en el futuro en ensayos clínicos con nuevos antirretrovirales, o como variable de medida de los estudios de estrategia terapéutica con los fármacos ya disponibles.
5. La epidemiología de las resistencias y su estudio mediante diversos sistemas de vigilancia, siendo fundamental tener datos sobre la situación en España. Esta información es de especial trascendencia en los casos con un diagnóstico reciente de infección por el VIH<sup>12</sup>.
6. El riesgo de la transmisión de cepas de VIH resistentes, un hecho demostrado que, aunque parece que ocurre de forma ocasional, en el futuro podría tener una trascendencia notable para la salud pública<sup>13</sup>.

Correspondencia: Dr. L. Guerra Romero.  
Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.  
Ministerio de Sanidad y Consumo.  
Bravo Murillo, 4. 28015 Madrid.

Recibido el 14-6-2000; aceptado para su publicación el 6-9-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 428-430

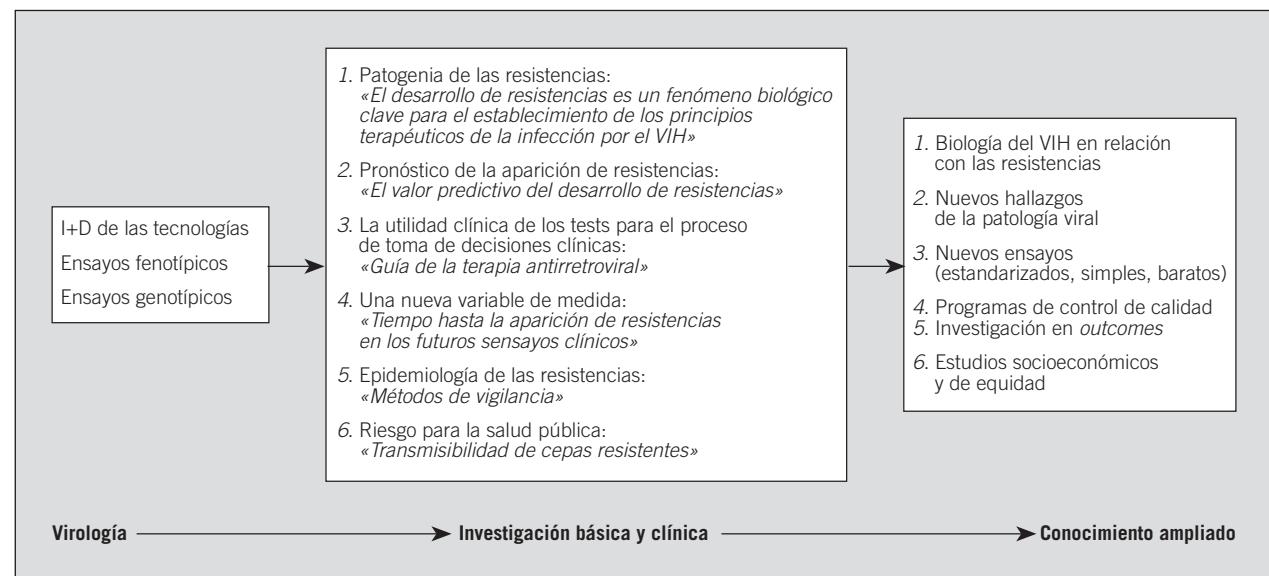


Fig. 1. El «continuo» de la evaluación de las resistencias a los antirretrovirales: las vías del conocimiento.

La SPNS ha abordado este tema desde diferentes perspectivas: a) divulgativa, editando ya en 1997 una monografía sobre los aspectos analíticos, epidemiológicos y clínicos del desarrollo de resistencias<sup>14</sup>; b) asesora del SNS, durante el proceso de toma de decisiones sobre la incorporación de las técnicas de identificación de resistencias a la práctica asistencial, y c) de promoción de actividades de vigilancia epidemiológica y de investigación del fenómeno. Nuestra estrategia de política sanitaria se basa en el conocimiento de las evidencias científicas –el compromiso con «la mejor ciencia disponible»– y en la colaboración con los profesionales sanitarios. Con sus recomendaciones, la SPNS pretende decidir con agilidad y rigor sobre las innovaciones médicas que vayan incorporándose al SNS<sup>2,15,16</sup>. Resumimos, así, las iniciativas realizadas en los últimos años:

1. Creación de una comisión asesora de expertos virólogos y clínicos, que es consultada periódicamente por la SPNS. Con su colaboración se emitieron las primeras conclusiones y recomendaciones mediante la monografía aludida.
2. Durante 1999 se han emitido informes dirigidos a las autoridades sanitarias del SNS sobre el posible uso de los tests de resistencias, tanto en la tarea clínica como en las actividades de vigilancia epidemiológica. En marzo de 2000, se ha hecho pública la posición de la Secretaría sobre la utilización de los tests en la práctica asistencial<sup>17</sup>.
3. En la actualidad hay dos iniciativas en marcha, que responden a los pasos lógicos de la implantación de los tests. Por una parte, se está creando una base de datos con las secuencias de la RT y la proteasa que se analicen en los laboratorios del SNS, con el fin de recoger la experiencia española sobre este fenómeno. Esta base de datos está en preparación por parte del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa y cuenta con el patrocinio de los laboratorios Perkin-Elmer y Roche Diagnostics/Visible Genetics. Por otra parte, se va a iniciar un programa de control de calidad de los tests genotípicos, como instrumento que asegure la fiabilidad analítica de las determinaciones realizadas.
4. Finalmente, la SPNS promueve la investigación sobre las resistencias a través de su participación en la Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España (FIPSE), habiéndola seleccionado como una de sus priori-

dades. De hecho, en la convocatoria de 1999 se aprobaron seis importantes proyectos dedicados al tema.

Las indicaciones de uso de los tests de resistencias que la SPNS recomienda, basándose en el conocimiento científico y en las consideraciones de su comisión asesora, y que ha transmitido a las entidades gestoras de la asistencia del SNS, son las siguientes:

1. En pacientes adultos con fracaso terapéutico, sobre todo en aquellos que se supone que están realizando correctamente el tratamiento y se plantea iniciar una pauta de rescate. La bibliografía científica más abundante es precisamente sobre este tipo de pacientes.
2. En los casos de primoinfección, especialmente si se decide iniciar un tratamiento antirretroviral.
3. En casos de embarazadas, muy especialmente si la supresión de la replicación viral por el tratamiento no es suficiente, con el fin de conseguir la pauta terapéutica óptima y la máxima reducción de la transmisión vertical del VIH.
4. En los casos de niños con nuevo diagnóstico de infección por el VIH y en aquellos que presentasen criterios de fracaso terapéutico.

La información disponible en España sobre resistencias primarias no parece justificar, de momento, el empleo sistemático y generalizado de los tests para todos los pacientes. El mantenimiento de este escenario debe controlarse mediante la pertinente vigilancia epidemiológica. Para conocer la contribución de un hipotético patrón de este tipo de resistencias en un paciente que hubiese iniciado un tratamiento antirretroviral previo, y que se presentase con fracaso terapéutico, se recomienda archivar de rutina una muestra basal de sangre. En el contexto de la profilaxis postexposición ocupacional, aunque la información disponible sobre ella es muy escasa y los casos son infrecuentes, podría considerarse su utilización, pues si hubiese transmisión sería, desde el punto de vista fisiopatológico, una situación similar a una primoinfección.

En resumen, las resistencias suponen un problema complejo que entraña riesgos evidentes, tanto el de la disminución de la efectividad de cada tratamiento individual como el del desarrollo y transmisión de cepas multirresistentes. El reto

actual consiste, por tanto, en minimizar estos riesgos, preguntándonos, como frente a cualquier microbio, qué hacer para lograrlo<sup>18</sup>. Esta pregunta deben planteársela todas las partes implicadas: los médicos prescriptores, la comunidad (los pacientes y las organizaciones no gubernamentales), la industria farmacéutica y las administraciones sanitarias. Los primeros, en el seno de sus equipos asistenciales, deben estar formados en el uso apropiado de los tests de resistencias y de los antirretrovirales, además de promover la adhesión a estos fármacos. Los pacientes han de conocer qué supone la terapia anti-VIH, sus beneficios y riesgos, y seguirla correctamente cuando la inician. La industria debe potenciar la investigación y el desarrollo de terapias que dificulten la aparición de resistencias. Las administraciones sanitarias deben establecer, en colaboración con los profesionales, los sistemas de información y el programa de control de calidad de los tests, e impulsar el uso racional de éstos y de los fármacos anti-VIH. Estamos seguros de que un trabajo bien concebido, con la colaboración de las partes referidas, podrá minimizar notablemente el problema.

#### Agradecimiento

Deseamos manifestar nuestro agradecimiento a todos los miembros de la Comisión Asesora sobre Resistencias a los Antirretrovirales, al Consejo Asesor Clínico y a GESIDA por su colaboración durante estos años.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carpenter CJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-390.
- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida y GESIDA. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral del adulto. Mayo 2000. (<http://www.msc.es/sida> y <http://www.gesidaseimc.com>).
- Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267: 483-489.
- Markowitz M. Resistance, fitness, adherence, and potency. Mapping the paths to virologic failure. *JAMA* 2000; 283: 250-251.
- Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, Johnson VA, Brun-Bezenet F, Clotet B et al. Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults. *JAMA* 1998; 279: 1984-1991.
- Guerra L, Stanley K, Parras F. La historia natural de los antirretrovirales: el continuum de su evaluación. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 59-66.
- Zolopa AR, Shafer RW, Warford A, Montoya JG, Katzenstein D, Merigan T. HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to saquinavir-ritonavir therapy in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed. *Ann Intern Med* 1999; 131: 813-822.
- D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, Japour AJ, Kuritzkes DR, DeGruttola V et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 401-408.
- Baxter J, Mayers D, Wentworth D, Neaton JD, Merigan TC, Miller A et al. Final results of CPCRA 046: a pilot study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy [resumen 61]. San Diego: 3.<sup>a</sup> International workshop on drug resistance, 1999.
- Cohen C, Hunt S, Sension C, Farthing M, Conant S, Jacobson J et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: a randomized trial (VIRA 3001). [resumen 237]. San Francisco: 7.<sup>a</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000.
- Duran J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P et al. Drugresistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-2200.
- Gómez-Cano M, Rubio A, Puig T, Pérez Olmeda M, Ruiz L, Soriano V et al. Prevalence of genotype resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998; 12: 1015-1020.
- Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998; 279: 1977-1983.
- Domingo Solans E, López Galán D, Guerra Romero L y Grupo de Trabajo de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- Knobel H, Codina C, Guerra L y Grupo de Trabajo de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Recomendaciones para mejorar la adherencia a los antirretrovirales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, abril de 1999.
- Antela A, Iribarren JA, Guerra L. Documentos de consenso y guías clínicas sobre resistencias a antirretrovirales. *Enf Infect Microb Clin*. En prensa.
- Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Las resistencias a los fármacos antirretrovirales: utilización de los tests en la práctica asistencial. Marzo de 2000 (<http://www.msc.es/sida>).
- Baquero F, Pérez Gorracho B, Guerra L y Panel de Expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Resistencia microbiana ¿qué hacer? *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 445-461.