



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### Vigilancia epidemiológica de la transmisión de cepas con resistencia a los antirretrovirales y de la introducción de subtipos no-B

### Epidemiological surveillance of the transmission of antiretroviral drug resistant strains and the introduction of non-B subtypes

Federico García\* y Vicente Guillot

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

La transmisión de cepas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con resistencia a los antirretrovirales (TDR, *Transmitted Drug Resistance*) ha sido un tema que ha adquirido un interés creciente en los últimos años. En noviembre de 2005, Sax et al<sup>1</sup> publicaron datos concluyentes acerca del coste-efectividad de la determinación de resistencias primarias, demostrando que esta determinación era coste-efectiva en poblaciones en las que la prevalencia de resistencias era superior al 1%. Este hecho condicionó que las principales guías de tratamiento antirretroviral (DHHS 2006<sup>2</sup>, IAS 2006<sup>3</sup>, EACS 2007<sup>4</sup> y GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida 2007<sup>5</sup>) incluyeran la recomendación de realizar un ensayo de resistencias a todos los pacientes nuevos diagnósticos. Esta recomendación, aunque inicialmente fue controvertida para algunos sectores que cuestionaban su utilidad clínica, en el contexto de regímenes de inicio con mayor potencia y fáciles de cumplimentar, ha sido universalmente adoptada por los especialistas en enfermedades infecciosas a nivel nacional e internacional, con el respaldo de varias publicaciones<sup>6,7</sup> que han descrito, como era de esperar, mayores tasas de fracaso virológico en aquellos pacientes en los que se detectaron resistencias primarias, en especial para los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (NNRTI). Tal es la importancia que ha adquirido esta determinación que, para algunas guías de tratamiento (EACS 2011<sup>8</sup>), no se debe utilizar un primer régimen que incluya un NNRTI si no se ha excluido previamente la presencia de resistencias primarias. Algunas actualizaciones recientes de las guías de tratamiento (PNS-GESIDA 2011<sup>9</sup>) contemplan incluso la posibilidad de volver a repetir el ensayo de resistencias a la hora de iniciar tratamiento, en aquellos pacientes en los que exista un intervalo amplio de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

La investigación de resistencias primarias en todos los nuevos diagnósticos ha permitido disponer de un gran número de series en las que se describen datos muy diversos acerca de prevalencia, incidencia y tasas de resistencias primarias. Además, el hecho

de disponer de la secuencia de la transcriptasa reversa (RT) y de la proteasa (Pro) de estos pacientes ha permitido conocer la epidemiología molecular de la infección VIH, ya que estas regiones del genoma vírico son adecuadas para realizar estudios de análisis filogenético<sup>10</sup> para estimar el subtipo viral. Esto ha condicionado que, en un muy breve periodo de tiempo, se haya podido disponer de una gran cantidad de datos, aunque difíciles de comparar y, en algunas ocasiones, con escasa utilidad, ya que en la mayoría de los casos se describen poblaciones concretas, en distintos periodos de tiempo, y con características demográficas muy diversas. Esto, junto a la diversidad de formas de análisis de las secuencias y el uso de diferentes sistemas de interpretación, y por tanto de la evaluación de las resistencias primarias, ha desembocado en una situación difícil de manejar y, sobre todo, de comparar. Este hecho es el que llevó, primero en 2007<sup>11</sup> y finalmente en 2009<sup>12</sup>, a la Organización Mundial de la Salud a elaborar una serie de recomendaciones acerca de cómo estudiar y describir la prevalencia de la TDR, precisamente con el objetivo de estandarizar la manera de presentar los resultados y así poderlos comparar. De forma resumida, los autores de estas recomendaciones muestran cuáles son las mutaciones que se deben investigar para caracterizar la TDR, cómo se deben interrogar las secuencias para establecer el subtipo viral, e incluyen la búsqueda de cadenas (*clusters*) de transmisión entre las cepas con TDR para, en caso de que esta se agrupe en un brote o *cluster*, corregir la prevalencia de TDR y no sobreestimarla. A partir de entonces, se hace más fácil, y sobre todo precisa, la comparación de TDR y de los datos de epidemiología molecular entre diferentes estudios.

El trabajo que presentan en este número Anabel Romero et al<sup>13</sup> analiza la prevalencia de la TDR y la distribución de los subtipos no-B, en pacientes con infección reciente diagnosticados entre 2003 y 2005 en Cataluña. Se presentan los datos de 182 pacientes con infección reciente demostrada, en los que se consiguió amplificar la RT y la Pro en muestras de pacientes de 17 de los 28 centros de Cataluña que pertenecen al grupo de estudio AERI<sup>14</sup> (Algoritmo Estandarizado para Recientes Infecciones; Romero et al, 2009). La infección reciente se caracterizó con una versión modificada, en la que se disminuye la sensibilidad, del Vironostika HIV-1 EIA, y se definió como infección anterior a 170 días (IC 95% 144-200).

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: fegarcia@ugr.es (F. García).

En términos globales, la prevalencia de TDR fue del 7,7%, siendo más elevada para los NNRTI (3,8%), seguida de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (NRTI, 3,3%) y de los inhibidores de la proteasa (IP, 1,6%). Un aspecto relevante de este estudio es que se han estudiado pacientes recientemente infectados, lo que, teóricamente desde un punto de vista virológico, puede aportar una ventaja para estimar la TDR, ya que la posibilidad de reversión a *wild type* de las cepas con TDR será menor. Los datos que presentan los autores son similares a otros estudios de ámbito nacional en infecciones recientes y en periodos de tiempo parecidos (De Mendoza et al<sup>15</sup>), destacando la elevada prevalencia de K103N y de TDR a NNRTI, y la escasa de M184V. Hay que destacar que los datos de De Mendoza et al son anteriores a la publicación de las recomendaciones de estudio de TDR, lo que puede explicar las ligeras diferencias existentes con el estudio de Romero et al. Recientemente se ha publicado un estudio nacional<sup>16</sup> que evalúa la TDR en los pacientes naïve de la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS<sup>17</sup>), y aunque el periodo de estudio (2004-2008) y la población (mayoritariamente pacientes con infección crónica) son diferentes, las tasas de TDR son similares (global 8,5%, NRTI 4,4%, NNRTI 4% e IP 2,2%), siendo la K103N, detrás de las revertientes de T215, la mutación de resistencia más prevalente. Parece evidente entonces que, en el momento actual, el mayor problema relacionado con la TDR, y por tanto con la elección del mejor régimen de inicio, es la resistencia a los NNRTI.

En los pacientes recientemente infectados de Cataluña, sólo se ha detectado TDR a más de una clase de antirretrovirales (multiresistencia) en dos pacientes (1,1%). Estos datos, similares a los nacionales<sup>16</sup>, permiten asegurar que la transmisión de virus multiresistentes es todavía muy baja en Cataluña, y también en España en los periodos de tiempo analizados. La prevalencia de TDR por años disminuyó desde el 10% en 2003 al 6,5% en 2004 y el 6,7% en 2005, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Estos datos reflejan, al igual que los estudios nacionales ya citados y algunos estudios europeos<sup>18,19</sup>, una tendencia, no significativa, a una disminución de la TDR, y una estabilización en los últimos años. Como datos adicionales, en el estudio de Romero et al no se encontró relación entre los factores epidemiológicos, clínicos y virológicos estudiados (edad, sexo, vía de transmisión, origen, carga viral, subtipo de VIH, recuento de CD4, enfermedades de transmisión sexual asociadas) y la prevalencia de TDR, aunque esta fue mayor en los hombres, en la población inmigrante y en los pacientes en los que se asociaba una enfermedad de transmisión sexual (ETS) al diagnóstico de VIH, como también se ha descrito en la cohorte alemana de seroconvertidores recientes<sup>19</sup>.

Con respecto a la epidemiología molecular, 35 pacientes (19,2%) estaban infectados por subtipos no-B, siendo la forma recombinante CRF\_02AG el subtipo no-B más prevalente. En pacientes autóctonos, la prevalencia de infección por subtipos no-B fue del 17,2%. Los pacientes con subtipos no-B presentaban menores valores de CD4, pero sin alcanzar diferencias significativas. Los factores relacionados estadísticamente, en el análisis univariante, con la infección por subtipos no-B fueron la edad, el uso de drogas intravenosas y la procedencia de zonas diferentes del área urbana de Barcelona. En el modelo multivariante, sólo la edad se relacionó con la infección por subtipos no-B. Estos pacientes no presentaron mayor TDR que los infectados con subtipos B. A nivel nacional, la prevalencia de subtipos no-B en el periodo 2004-2008 ha sido ligeramente inferior (15,2%), encontrándose una clara relación de la prevalencia de no-Bs con la inmigración y siendo igualmente el subtipo no-B más prevalente el CRF02\_AG. En el estudio de Romero et al, al igual que en la serie nacional de pacientes naïve, y en contra de lo que se ha comunicado en otras series<sup>18,19</sup>, los pacientes infectados con subtipos no-B no presentaron mayor prevalencia de TDR que los infectados con subtipos B.

Una de las limitaciones que los autores reconocen en su estudio es haber utilizado técnicas de secuenciación de poblaciones. Aunque la detección de TDR mediante técnicas de mayor sensibilidad (secuenciación masiva de genomas únicos, PCR alelo específica) ha demostrado recientemente su utilidad para reconocer pacientes con mayor riesgo de fracaso virológico, en especial para primeras líneas de tratamiento que incluyen un NNRTI<sup>20</sup>, las recomendaciones actuales no incluyen, por el momento, la necesidad de utilizar esta tecnología para estudios epidemiológicos en relación con la transmisión de resistencias.

En resumen, los autores presentan el primer estudio que estima la prevalencia de TDR en pacientes recientemente infectados en Cataluña. Los resultados que presentan, en términos de prevalencia de TDR y de subtipos no-B, coinciden con los de estudios realizados en otras regiones españolas. Coincidimos con ellos, como indican en sus conclusiones, que es imprescindible elaborar programas de vigilancia epidemiológica de la transmisión de cepas con resistencia a los antirretrovirales y de la introducción de subtipos no-B. Sin duda, el mejor escenario posible para este propósito lo proporcionan los estudios de cohortes de pacientes que no han iniciado terapia antirretroviral. La potencia de este tipo de estudios se ve incrementada con la posibilidad de disponer de un biobanco asociado a la cohorte, como en la actualidad ocurre en la Red Española de Investigación en SIDA<sup>21</sup>.

## Bibliografía

- Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1316-23.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. Bethesda (US): Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) [citado 6/10/2006]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/>.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JSG, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. International AIDS Society—USA Panel. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society—USA Panel. *JAMA.* 2006;296:827-43.
- Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9:65-71.
- Panel de expertos de GESIDA; Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:32-53.
- Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaud HJ, Marcial M, Meyer WA, Shikuma C, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 2008;197:867-70.
- 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. Epub 2011 Feb 25.
- European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults [Internet]. París (FR): European AIDS Clinical Society [citado Abril 2011]. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org>.
- Panel de expertos de GESIDA; Plan Nacional sobre el 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 Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29:209.e1-209.e103.
- Pieniazek D, Marka R, Dale H, John N, Stefan W, Robert D, et al. Protease sequences from HIV-1 group M subtypes A-H reveal distinct amino acid mutation patterns associated with protease resistance in protease inhibitor-naïve individuals worldwide. *HIV Variant Working Group. AIDS.* 2000; 14: 1489-95.
- Shafer RW, Rhee S, Pillay D, Miller V, Sandstrom P, Schapiro JM, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS.* 2007;21:215-23.
- Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS ONE.* 4:e4724. doi:10.1371/journal.pone.0004724.
- Romero A, Sued O, Puig T, Esteve A, Pumarola T, Casabona J, et al. Prevalence of transmitted antiretroviral resistance and distribution of HIV-1 subtypes among patients with recent infection in Catalonia (Spain) between 2003 and 2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* doi:10.1016/j.eimc.2011.03.001. Epub 2011 May 2.

14. Romero A, González V, Granell M, Matas L, Esteve A, Martró E, et al. Recently acquired HIV infections in Spain (2003–2005). Introduction of the serological testing algorithm for recent HIV seroconversion. *Sex Transm Infect.* 2009;85:106–10.
15. De Mendoza C, Colomina J, Tuset C, Garcia F, Eiros JM, Corral A, 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.
16. García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez 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. Epub 2011 May 30.
17. Caro-Murillo AM, Gutiérrez F, Ramos JM, Sobrino P, Miró JM, López-Cortés LF, et al. Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). Human immunodeficiency virus infection in immigrants in Spain: epidemiological characteristics and clinical presentation in the CoRIS cohort (2004–2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:380–8.
18. Vercauteren J, Wensing A, Van de Vijver D, Albert J, Balotta C, Hamouda O, et al. Transmission of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis.* 2009;200:1503–8.
19. Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS One.* 2010;5:e12718.
20. Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA.* 2011;305:1327–35.
21. García-Merino I, De las Cuevas N, Jiménez JL, Gallego J, Gómez C, Prieto C, et al. Spanish HIV BioBank. The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. *Retrovirology.* 2009;6:27.