

Resistencia primaria a terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”

Yrene Vásquez, José Ilarraza, José Álvarez, Jazmín Álvarez, Norma Ruiz, Miguel Morales, Eduardo Gayoso, Francia Moy

RESUMEN

Introducción: La resistencia primaria se refiere a la pérdida de susceptibilidad a los antirretrovirales ocasionada por la transmisión del virus resistente en la infección aguda, observada en los pacientes que nunca han recibido tratamiento (vírgenes). La prevalencia mundial de resistencia primaria del VIH a los antirretrovirales oscila, según las series entre menos del 1 % y más del 20 % y en España entre el 3 % y el 15 %. Para determinar la utilidad real de la terapia antirretroviral en pacientes vírgenes se debe conocer la prevalencia de resistencia en la población venezolana. Se reportan 2 (dos) casos a los cuales se le solicitó test de resistencia, ambos masculinos 43 y 26 años respectivamente, con conductas de riesgo de homosexualidad y promiscuidad, estadio clínico B₃, con más de 200 000 copias, y menos de 20 células (linfocitos T CD4), iniciaron terapia antirretroviral de gran actividad con FTC/TDF/EFV, posteriormente mostraron falla virológica. **Discusión:** Son múltiples los factores que influyen en las diferencias regionales de resistencia primaria. La tasa de transmisión de virus resistente estaría asociada inversamente a la disponibilidad de tratamiento antirretroviral efectivo así como a la adherencia.

Ninguna de las mutaciones encontradas se asocia a un alto grado de resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRN), no análogos de nucleósidos (ITRnN) o inhibidores de la proteasa viral (PR).

En los pacientes analizados no se encontraron mutaciones primarias en el gen de la proteasa viral ni mutaciones asociadas a un alto nivel de resistencia en el gen de la transcriptasa reversa. A muchos pacientes se le hizo cambio empírico, cuando mostraban fallas clínicas o virológicas al esquema inicial con efavirez, según recomendaciones de la guía Nacional, esto limitó los resultados.

Palabras clave: Resistencia primaria // VIH-SIDA

SUMMARY

Introduction: Primary resistance is known as the lost of susceptibility of the antirretrovirals caused by transmission of resistant virus in acute infection, observed in patients who have never received treatment (naive). Prevalence of primary resistance of HIV to antirretrovirals varies among the different series from less than 1% to more than 20%, varying in Spain between 3% and 15%. To estimate real utility of antirretroviral therapy in the naive patient, it must be known the prevalence of resistance among Venezuelan people.

We report two cases in which resistance tests were ruled. Both male, 43 and 26 years old respectively, having risk behavior as homosexuality and promiscuity, clinical stage B₃, with more than 200 000 copies of the virus and less than 20 CD4 T cells. Both started highly active antiretroviral therapy with FTC/TDF/EFV and showed later virological failure. **Discussion:** There are several factors that impacts regional primary resistance differences. Transmission rates of resistant virus would be inversely proportional to highly active antiretroviral treatment availability and to adherence. None of the detected mutations was associated to Nucleoside Analogues Reverse Transcriptase Inhibitors (NARTIs), Non Nucleoside Analogues Reverse Transcriptase Inhibitors (NNARTIs) or Protease Inhibitors (PIs) highly resistance. No primary mutations were found in viral protease gen or mutations associated to a high level resistance in reverse transcriptase gen. Many patients had empiric changes of therapy when showed clinical or virological deterioration due to failures to initial schedule of treatment with efavirez as suggests National Guide of Treatment. This was a limitation in this study.

Key words: Primary Resistance // HIV-AIDS.

RESISTENCIA PRIMARIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Mutaciones	Caso 1	Caso 2
	PR	PR
MAYOR	Ninguna	No
MENOR	D30AD	L10I
OTRO	13N, G27, D29DG, E35K, N3NS, R41K, L63T, 164V, E650	I13V, I15V, G16E, P391, I62V, L635, I64V, E65D, V77I
ATV/r	Susceptible	Susceptible
DRV/r	Susceptible	Susceptible
IDV/r	Susceptible	Susceptible
LPV/r	Susceptible	Susceptible
NFV/r	Susceptible	Susceptible
SQV/R	Susceptible	Susceptible
TPV/R	Susceptible	Susceptible
	RT	RT
NRTI	A62V, K65R, M184VL74I, M184V	L74I, M184V
NNRTI	L100I, K103N, F227FLK103N, H221HY, M230L, K20R, N54NY, W71W, I135T, T165I, K173O, V189I, T200I, I202V, E203EV, E204EV, L205LP, R206RW, R211K, W212RW, D218DV, K223K, W239RW, V245E, L246LP, E24EV, D250DV, W25RW, W266RW, I27OFI, A272P, K277R, L282I, I293V, P294O, E300EV, E308A, G333E, Q334H	K103N, H221HY, M230L, K20R, V35I, 548T, K102Q, V118AV, KI22E, T200A, H208L, F214L, L228LR, L234IL, P243H, V4EK, E248K, D250DN, N265NY, A2772P, I293V, P294T, E300K, E305EK, E312EK, E328K, G333E

INTRODUCCIÓN

La resistencia primaria se refiere a la pérdida de susceptibilidad a los antirretrovirales ocasionada por la transmisión del virus resistente en la infección aguda, observada en los pacientes que nunca han recibido tratamiento (vírgenes)⁽¹⁻³⁾. Este problema se origina por la asociación de las características propias del virus (variabilidad genética, latencia y reactivación, adaptación a puertas de entrada, infección de reservorios) junto a una inadecuada supresión viral (adherencia, farmacocinética y uso de antivirales previos)^(1,4). Una mala adhesión o niveles subóptimos de fármacos pueden causar, en la mayoría de los casos, la aparición de mutaciones que provocan la disminución de la eficacia de los fármacos antirretrovirales. La aparición de resistencias en el VIH representa uno de los mayores obstáculos para el éxito de la terapia antirretroviral.

Las mutaciones primarias constituyen cambios en el genoma que dan lugar a alteraciones en el sitio activo de las enzimas, afectando la afinidad de esta por su sustrato. Por lo general, este tipo de mutaciones se selecciona en la etapa temprana del tratamiento antirretroviral y surgen en virtud de la presión selectiva ejercida por el fármaco, como mecanismo de evasión frente a la actividad inhibitoria de la droga.

La prevalencia de resistencia primaria del VIH

a los antirretrovirales oscila, según las series entre menos del 1 % y más del 20 %^(5,6) y en España entre el 3 % y el 15 %^(7,8). Para estimar la real utilidad en el paciente virgen a terapia antirretroviral se debe conocer la prevalencia de resistencia en la población venezolana.

En general, se debe sospechar la presencia de resistencia farmacológica cuando los niveles de la carga viral empiezan a aumentar (0,5 log) o si se hace detectable en mediciones repetidas cuando previamente eran indetectable⁽⁹⁾. Actualmente, las pruebas de resistencia han alcanzado un desarrollo tecnológico suficiente como para ser introducidas en la práctica diaria. Se han descrito dos tipos de pruebas de laboratorio que permiten determinar cepas virales farmacológicamente resistentes: pruebas fenotípicas y genotípicas^(9,10). La Sociedad Internacional de SIDA de Estados Unidos (IAS/USA) recomienda el uso del genotipado en pacientes seropositivos para el VIH con fracaso del primer tratamiento o de varios tratamientos, y para mujeres embarazadas seropositivas^(11,12).

Parece claro que la utilización de los test de resistencia en el campo de la vigilancia epidemiológica, al darnos información sobre grupos de población, nos ayudará a una más correcta toma de decisiones terapéuticas^(13,14), sobre todo en dos aspectos: el de la magnitud de la transmisión de cepas resistentes y el de la

prevalencia de genotipos resistentes en pacientes naive.

Objetivo: Establecer, la prevalencia de resistencia primaria en la población de pacientes VIH positivo que acude al Hospital Militar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Entre enero 2012 hasta junio 2014 se reclutaron 242 pacientes con infección por VIH/SIDA sin tratamiento retroviral controlados en la consulta externa del Departamento de Infectología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, para realizar una revisión de resistencia primaria. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con infección de VIH-1, confirmada, con indicación de tratamiento antirretroviral según recomendaciones de pautas nacionales ⁽¹⁵⁾, y que no habían recibido drogas antirretrovirales previamente. Se determinó carga viral y cuantificación de CD₄⁺ basal y postratamiento, la genotipificación se realizó en el Instituto de Venezolano de Investigación. Para el análisis estadístico se realizó cálculo simple.

RESULTADOS

Encontramos solo 2 (dos) pacientes a los cuales se le solicitó test de resistencia, caso uno (ver Tabla 1, 2 y 3), caso dos (ver Tabla 4, 5 y

6); debido a que a muchos pacientes se les hizo cambio empírico, cuando mostraban fallas clínicas o virológicas al esquema inicial con efavirez, según recomendaciones de la Guía Nacional. Esto limitó los resultados.

DISCUSIÓN

Tabla 1. Características generales caso 1.

Edad		43
Género		M
Conducta riesgo		Homosexual
Clasificación CDC		Promiscuidad B3
Carga viral 1	28/08/2012	248 052
Carga viral 2	24/10/2012	< 50
Carga viral 3	19/08/2013	189 453
Carga viral 4	11/09/2013	203 285
Carga viral 5	05/03/2014	< 50
Recuento LT CD4+ 1	28/08/2012	20 cells/μL
Recuento LT CD4+ 3	15/01/2013	130 cells/μL
Recuento LT CD4+ 4	13/09/2013	20 cells/μL
Recuento LT CD4+ 5	21/01/2014	122 cells/μL
Coinfección		VHB/SÍFILIS
Inicio Targa	06//09/2014	FTC/TDF/EFV
Cambio Targa	21/10/2013	AZT/RAL/ATV/r
Reconstitución Inmunológica	17/10/2013	Herpes zoster dorsal

Tabla 2. Test de resistencia caso 1.

		PR
Mayor	Ninguna	
Menor	D30AD	
Otro	13N, G27, D29DG, E35K, N3NS, R41K, L63T,I64V, E65D	
ATV/r	Susceptible	
DRV/r	Susceptible	
FPV/r	Susceptible	
IDV/r	Susceptible	
LPV/r	Susceptible	
NFV/r	Susceptible	
SQV/R	Susceptible	
TPV/R	Susceptible	
		RT
NRTI	A62V, K65R, M184V	
NNRTI	L100I, K103N, F227FL K20R, N54NY, W71W, I135T, T165I, K173Q, V189I, T200I, I202V, E203EV, E204EV, L205LP, R206RW, R211K, W212RW, D218DV, K223K, W239RW, V245E, L246LP, E24EV, D250DV, W25RW, W266RW, I27OFI, A272P, K277R, L2821, I293V, P294Q, E300EV, E308A, G333E, Q334H	
Otro		

RESISTENCIA PRIMARIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Tabla 3. Score de resistencia caso 1.

	RT	3TC	ABC	AZT	Mutation scoring				EFV	ETR	NVP	RPV
					D4T	DDI	FTC	TDF				
A62V	5	5	5	5	5	5	5	5				
K65R	30	60	-15	45	60	30	60					
M184V	60	15	-10	-10	10	60	-10					
L100I								45	30	45	30	
K103N								60	0	60	0	
F227FL								15	0	30	0	
K65+A62V							10					
K65+M184V				10			10					
TOTAL	95	80	-20	50	75	95	75	120	30	135	30	

PR	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV/r	SQV/r	TPV/r
D30AD	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 4. Características generales caso 2.

Edad	26
Género	M
	Homosexual
	Promiscuidad
Clasificación CDC	B3
Carga viral 1	09/10/2012
Carga viral 2	14/02/2013
	1200 copias RNA/mL log
	633 copias RNA/mL log
	2,8
Carga viral 3	23/08/2013
	7689 copias RNA/mL log
	3,89
Carga viral 4	18/03/2014
	<50 copias RBA/mL
Recuento LT CD4+ 1	09/10/2012
	17 cells/ µL
Recuento LT CD4+ 2	19/02/2013
	79 cells/µL
Recuento LT CD4+ 3	11/05/2013
	35 cells/µL
Recuento LT CD4+ 4	16/07/2013
	45 cells/µL
Coinfección	SÍFILIS
Inicio Targa	30/10/2012
	FTC/TDF/EFV
Cambio Targa	14/11/2013
	AZT/TDF/ATV/r
Reconstitución Inmunológica	18/12/2012
	TBC ganglionar

Tabla 5. Test de resistencia caso 2.

PR	PR
Mayor	No
Menor	L10I
Otro	I13V, I15V, G16E, P39L, I62V, L63S, I64V, E65D, V77I
ATV/r	Susceptible
DRV/r	Susceptible
FPV/r	Susceptible
IDV/r	Susceptible
LPV/r	Susceptible
NFV/r	Susceptible
SQV/R	Susceptible
TPV/R	Recibidas. Gracias! Estoy escribiendo las tablas del 10. Vásquez
RT	RT
NRTI	L74I, M184V
NNRTI	K103N, H221HY, M23OL
	K20R, V35I, S48T, K102Q, V118AV, KI22E, T200A, H208L, F214L, L228LR, L234IL, P243H, V45EK, E248K, D250DN, N265NY, A272P, I293V, P294T, E300K, E305EK, E312EK, E328K, G333E
Otro	

Tabla 6. Score de resistencia caso 2.

RT	Mutation scoring										
	3TC	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	TDF	EFV	ETR	NVP	RPV
L74I	0	30	0	0	60	0	0				
M184V	60	15	-10	-10	10	60	-10				
K103N								60	0	60	0
H221HY								0	0	5	5
M230L								30	30	60	30
L74I+M184V		15									
Total	60	60	-10	-10	70	60	-10	90	30	125	35

	PR	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV/r	SQV/r
TPV/r								
D30AD	0	0	0	0	0	5	0	0
Total	0	0	0	0	0	5	0	0

Son múltiples los factores que influyen en las diferencias regionales de resistencia primaria. La tasa de transmisión de virus resistente estaría asociada inversamente a la disponibilidad de tratamiento antirretroviral efectivo así como adherencia. La transmisión de estos virus se ha reportado por diferentes grupos de investigadores (16-19).

Ninguna de las mutaciones encontradas se asocia a un alto grado de resistencia a los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRN), análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRNN) o inhibidores de la proteasa viral (PR).

En los pacientes analizados no se encontraron mutaciones primarias en el gen de la proteasa viral ni mutaciones asociadas a un alto nivel de resistencia en el gen de la transcriptasa reversa.

Es importante recordar, que el virus tiene extremada capacidad mutagénica, por lo que es recomendable realizar test de resistencia, para salvar futuras opciones, conducta que no dudamos ante las bacterias.

Este trabajo debe ser ampliado en futuras investigaciones.

REFERENCIAS

- Kuritzkes D. Clinical Implications of Antiretroviral Resistance. Medscape CME Circle, 2001.
- Pomerantz R. Primary HIV-1 resistance. A new phase in the epidemic? JAMA. 1999;282:1177-1179.
- Soriano V, Domingo E. Importancia clínica de la variedad genética del VIH. Med Clí (Barc). 1996;107:460-463.
- Hoffmann C, Kamps S. HIV Resistance Testing. HIV Medicine 2003. <http://hivmedicine.com>.
- Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, et al. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. JAMA. 1999;282:1135-41.
- Oette M, Kaiser R, Daumer M, Petch R, Fatkenheuer G, Carls H, et al. Primary drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. J Acquir Immune Defic SynDr. 2006;41:573-581.
- Briones C, Pérez-Olmeda M, Rodríguez C, del Romero J, Hertogs K, et al. Primary genotypic and phenotypic HIV-1 drug resistance in recent seroconverters in Madrid. J Acquir Immune Defic SynDr. 2001;26:145-150.
- Pérez Álvarez L, Carmona R, Muñoz M, Delgado E, Thomson MM, Contreras G, et al, for the Spanish Group for Antiretroviral Resistance Studies in Galicia. High incidence of non-B and recombinant HIV-1 strains in newly diagnosed patients in Galicia, Spain: Study of genotypic resistance. Antivir Ther. 2003;8:355-360.
- Frenkel L, Tobin N. Understanding HIV-1 drug resistance. Ther Drug Monit. 2004;6(2):116-121.
- Ruiz L, Fuster D, Martínez J, Paredes R, Cahn P, Clotet B. Drug Resistance: Definitions and concepts. En: Clotet B, Menéndez L, Schapiro J, Ruiz L, Kuritzkes D, Burger D, editores. Guide to management of HIV drug resistance, antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected subjects. 5ª edición. Barcelona, España; 2005.p.1-19.
- Thomson M, Pérez L, Najera R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. The Lancet Dis Infect. 2002;2:461-471.
- Guerrero J. Resistencia del VIH a los fármacos antirretrovirales: evolución y perspectivas de futuro. Enf Emerg. 2002;4(2):57-58.
- Soriano V, Ledesma E and the Spanish Drug Resistance Panel. Spanish Consensus on the use of Drug Resistance Testing in Clinical Practice. AIDS Reviews. 2000;2:111-118.
- Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JI, et al. Documento de consenso de GESIDA

- sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. En: WWW.gesidaseimc.es
15. Guía de tratamiento antirretroviral de las personas que viven con VIH/SIDA en Venezuela nacionales, Programa Nacional DE SIDA/ITS, quinta edición 2014 -2016.
 16. Ronde A, Schuurman R, Goudsmit J, Van Den Hoek A, Boucher C. First case of new infection with zidovudine-resistant HIV-1 among prospectively studied intravenous drug users and homosexual men in Amsterdam, the Netherlands. *AIDS* 1996;10:231-232.
 17. Hecht F, Grant R, Petropoulos C, Dillon B, Chesney M, Tian H, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med.* 1998;339:307-311.
 18. Documento de Consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2001;19 (Monográfico):53-60.
 19. D'Adesky A Ch. Diversos estudios advierten sobre la resistencia a fármacos mundial. La perspectiva en Tratamientos de amfAR. 2002;3(2):2-5.