

EDITORIAL

Resistencia a los fármacos antirretrovirales en la práctica clínica diaria

La investigación en el campo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha experimentado uno de los avances más espectaculares de todos los tiempos en el mundo de la medicina. Sin embargo, seguimos sin tener un tratamiento curativo, aunque afortunadamente sí disponemos de un mayor número de fármacos antirretrovirales capaces de frenar la infección y de convertir a la mayoría de nuestros pacientes en enfermos crónicos. Pero los fármacos fallan, y en el mejor de los casos, en la mitad de los pacientes que inician un tratamiento antirretroviral en un tiempo variable tendremos problemas de resistencia a los mismos. Es por ello, sin duda, que en los últimos años los tests de resistencia se han impuesto en la práctica clínica diaria, para intentar optimizar el tratamiento de rescate cuando el primero o los subsiguientes ya han fracasado en el objetivo ideal de mantener la viremia del VIH controlada.

Si la pandemia del VIH se inició hace más de dos décadas (1981), también hace ya más de una que empezamos a hablar de resistencia con la identificación por Larder de las mutaciones asociadas con fallo a la zidovudina (ZDV), el primer análogo de nucleósido disponible, incluso antes de que cualquier otro antirretroviral fuera aprobado (1989). No obstante, la aplicación en la práctica clínica diaria del estudio de las resistencias no ha hecho nada más que empezar y tan sólo ha sido posible en los últimos 5 años, de hecho, los estudios más relevantes que demuestran la superioridad de utilizar los tests de resistencia empezaron a publicar sus resultados en el año 1999, pero sobre todo durante el año pasado e incluso en este año 2003.

Actualmente, ya prácticamente nadie duda que los tests de resistencia son una arma más dentro del arsenal diagnóstico y terapéutico de la infección por el VIH, buena prueba de ello es que existen recomendaciones firmes de cuando utilizarlos nada menos que por tres organismos internacionales como la "Internacional AIDS Society" (IAS), el "Department of Health and Human Services" (DHHS) y el "Euroguidelines Group for HIV

Resistance". Los tres coinciden en recomendarlos en los pacientes desde su primer fallo terapéutico y en la mujer embarazada con viremia detectable, sin embargo, el DHHS no los recomienda en pacientes que nunca han recibido tratamiento ("naive"), mientras los otros dos proponen considerarlos. En la práctica clínica diaria, vemos como a medida que el paciente presenta más fallos al tratamiento la información que nos aportan los tests de resistencia es mucho menor, puesto que el paciente es un verdadero conglomerado de mutaciones a la gran mayoría de fármacos; por su parte, en los pacientes "naive" por la ausencia de la presión selectiva del tratamiento sobre el VIH, en general, no se suelen identificar mutaciones de resistencia siendo poco útil el efectuar estos tests.

Todos sabemos que existen tests genotípicos y fenotípicos, los primeros nos informan de las mutaciones que presenta la retrotranscriptasa y proteasa del VIH de nuestro paciente con respecto al virus salvaje consenso ("wild-type"). De las diferentes metodologías de los tests genotípicos, se han impuesto claramente las de secuenciación, que se ha convertido en la tecnología "gold-standar", siendo de utilización minoritaria las de hibridación: "line probe assay" y "gene chip array". El Trugene™ (Visible Genetics), ha sido el primer kit comercial de secuenciación aprobado por la FDA en septiembre de 2001, pero la lista ya empieza a ser interminable de otros muchos tan buenos como él: VircoGen™ (Virco), GeneSeq™ (Virologic), ViroSeq™ (Applied Biosystems), GenotypR Plus™ (Specialty Laboratories), HIV-1 Mutation Analysis™ (Focus Technologies), GenoSure™ (Labcorp), ViroType™ (Rheumatology Diagnostics Laboratory) y HIV-1 Genotype™ (Quest Diagnostics).

Los tests fenotípicos se asemejan a los antibiogramas de las bacterias y nos miden las concentraciones inhibitorias del 50% (IC₅₀) del VIH del paciente para cada uno de los fármacos. Como metodología, las técnicas de cultivo celular directo del virus del paciente están en desuso, utilizándose básicamente sólo las de virus recombinantes a partir de

clones defectivos de VIH "wild-type", a los que se les introduce la retrotranscriptasa y la proteasa del VIH del paciente en cuestión. En estas técnicas no existe tanta competencia como con las genotípicas, lógicamente porque requieren de una tecnología muy superior y son mucho más costosas, siendo sólo tres los tests fenotípicos disponibles: Antivirogram™ (Virco), PhenoSense™ (VIrologic) y Phenoscrypt™ (Specialty Laboratories).

La mayoría de estudios que valoran la utilidad de los tests de resistencia se han diseñado para comparar el mayor beneficio de control virológico utilizando los genotípicos y sólo unos pocos lo han hecho con los fenotípicos, por lo tanto, los primeros salen más reforzados en demostrar que son superiores al cambio de tratamiento sin contar con ellos y tan sólo con los datos de la historia del paciente ("standard of care"). Si no cambian mucho las cosas, por las razones económicas y de sencillez metodológica apuntadas, seguirán siendo los genotípicos los que se impongan en la práctica clínica diaria, máxime si los estudios se empeñan en apuntarlos como los de mayor utilidad.

Los estudios VIRADAPT^{1, 2} y GART³, han sido los pioneros en demostrar el beneficio de los tests genotípicos en conseguir una mejor respuesta virológica a corto plazo, el primero también lo ha sido en demostrar el mantenimiento de la misma en un periodo ya considerable (48 semanas). Por su parte, el estudio VIRA 3001⁴ fue también el primero en demostrarlo para los tests fenotípicos, pero sólo en el corto plazo y en análisis de "datos observados", no en "intención de tratar" (paciente perdido igual a fallo). Cuando tenemos pacientes muy pretratados y con una gran probabilidad de multirresistencia, los estudios ARGENTA⁵ (genotipo) y del grupo Kaiser⁶ (fenotipo) demuestran que en general los tests de resistencia no mejoran la respuesta virológica a medio plazo, aunque sí lo puedan hacer en el corto; en estos pacientes, la utilidad de los tests hay que buscarla sobre todo en la mayor simplificación del tratamiento al poder escoger los fármacos menos malos, es decir, con un probable menor nivel de resistencia. El estudio NARVAL⁷, el primer estudio comparativo de ambos tests genotípico versus fenotípico, parece demostrar un mayor beneficio del primero para el subgrupo de pacientes que fallan con su primer inhibidor de la proteasa (IP). Por último, el estudio HAVANA⁸ es una prueba evidente que los tests genotípicos son difíciles de interpretar y que se consiguen mejores resultados con la ayuda de un experto.

Precisamente, para evitar tener que recurrir a la figura del experto, en nuestro medio disponemos afortunadamente de la posibilidad de tener el llamado fenotipo virtual (Virtual Phenotype™), que recientemente también se ha demostrado como igual o superior al fenotipo real (estudios GenPheRex⁹ y RealVirfen¹⁰), y que no es más que un test genotípico correlacionado con una gran base de datos de fenotipos reales de los laboratorios Virco. El fenotipo virtual ayuda tanto a los clínicos menos familiarizados con las mutaciones como a los más expertos, pues aporta datos cuantitativos que nos pueden servir para elegir el mejor fármaco por presentar una menor disminución de susceptibilidad sobre el virus salvaje, para con la potenciación intentar superar la barrera de la resistencia, particularmente útil con los IPs.

Pero los más escépticos se preguntarán: ¿realmente toda esta tecnología compleja de los tests de resistencia aporta datos fiables? La respuesta es muy sencilla: sí, pero siempre que estemos en buenas manos, es decir, que contemos con laboratorios de solvencia y con personal familiarizado en las técnicas de amplificación y secuenciación. Puesto que no hay ninguna metodología que sea superior a las demás, es importante que el propio laboratorio utilice la que tenga más perfeccionada, o bien alguno de los numerosos kits comerciales que son fácilmente reproducibles. En este sentido se han efectuado estudios comparativos de diversos tests con resultados de concordancia superiores al 99% de entre los genotípicos¹¹ y al 91% para los fenotípicos¹², en estos últimos es menor por los diferentes puntos de corte de cada técnica que hace difícil la comparativa directa. En EE.UU. todos los laboratorios que trabajan con tests de resistencia, tienen que tener la oportuna certificación de conformidad al "Clinical Laboratory Improvement Act". Afortunadamente también en España, desde el año pasado, existe un listado de los laboratorios que tienen la certificación de calidad del Ministerio de Sanidad para realizar pruebas de resistencia de VIH.

Por supuesto, como con todas las nuevas tecnologías, los tests de resistencia también tienen limitaciones, fundamentalmente el no detectar cuasiespecies minoritarias (<20-25% aproximadamente) y el requerir una viremia límite de 500-1.000 copias de RNA de VIH/ml. En cuanto a problemas particulares de cada uno de ellos, los genotípicos presentan el gran inconveniente de darnos una

medida indirecta de la resistencia, que nos obliga a los clínicos a estar familiarizados con las mutaciones para no hacer interpretaciones erróneas, disponiendo de menos información con fármacos nuevos; por su parte, los fenotípicos tienen su gran handicap en la estandarización de los puntos de corte de susceptibilidad ("cut-offs"), que además es difícil de entender que sean diferentes para cada uno de los tests fenotípicos, afortunadamente, para alguno de los últimos fármacos como lopinavir y tenofovir tenemos "cut-offs" clínicos. También es muy importante saber que los tests de resistencia no son la panacea, y no deben hacernos menospreciar cualquier otra información de la historia farmacológica de nuestros pacientes. Además, si el paciente ha tenido más de un fallo terapéutico, es importante valorar todos los tests de resistencia que tenga efectuados, puesto que si introducimos fármacos para los que el paciente ya tenía mutaciones de resistencia archivadas, pero que habían desaparecido por los anteriores cambios de tratamiento, éstas reaparecerán comprometiendo la eficacia del nuevo régimen antirretroviral.

La implantación de los tests de resistencia ha sido tan importante que incluso nos está haciendo modificar el momento en el que cambiamos los tratamientos antirretrovirales. Si recientemente el cambio se hacía ante cualquier viremia detectable confirmada, actualmente la mayoría de clínicos esperamos a que el paciente sobrepase la mencionada viremia límite (500-1.000 copias RNA VIH/ml) para poder disponer del ya obligatorio test de resistencia. Esto no parece tener vuelta a atrás, y mientras que el número y la complejidad de los fármacos antirretrovirales continúe creciendo, no cabe duda que los tests serán cada vez más imprescindibles. Y es que francamente creo que hoy en día sería casi incapaz de cambiar un tratamiento antirretroviral sin tener a mi disposición un test de resistencia.

Definitivamente la rutina diaria para un óptimo manejo de la infección VIH, exige ya inexorablemente los tests de resistencia genotípicos, y si opcionalmente disponemos del fenotipo virtual mucho mejor. Los tests fenotípicos tan sólo quedan ubicados dentro del contexto de determinados estudios, fundamentalmente de fármacos nuevos y, por supuesto, están todavía lejos de utilizarse en la práctica clínica habitual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353: 2195-2199.
2. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther*. 2000; 5: 65-70.
3. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al, for the CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS*. 2000; 14: F83-F93.
4. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002; 16: 579-588.
5. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002; 16: 369-379.
6. Melnick D, Rosenthal J, Cameron M, et al. Impact of phenotypic antiretroviral drug resistance testing on the response to salvage antiretroviral therapy (ART) in heavily experienced patients. In: Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 786.
7. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*. 2002; 16: 727-736.
8. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 2002; 16: 209-218.
9. Mazzotta F, Lo Caputo S, Torti C, et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPhe-

- Rex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32: 268-280.
10. Pérez-Elías MJ, García-Arata I, Muñoz V, et al. A Randomized, Prospective Study of Phenotype (P) versus Virtual Phenotype (VirtualP) Testing for Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART). In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2000; Seattle. Abstract 586.
11. Erali M, Page S, Reimer LG, Hillyard DR. Human immunodeficiency virus type 1 drug resistance testing: a comparison of three sequence-based methods. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 2157-2165.
12. Qari SH, Respass R, Weinstock H, et al. Comparative analysis of two commercial phenotypic assays for drug susceptibility testing of human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 31-35.

CORRESPONDENCIA:

Miguel García Deltoro
Médico Adjunto
Unidad Enfermedades Infecciosas
Consorcio Hospital General Universitario Valencia