

## Capítulo 34

### ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

---

*José Carlos Palomares Folía*

#### 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad contamos con 16 fármacos aprobados para el tratamiento de la infección por el VIH-1 o antirretrovirales (ARVs): siete inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) análogos de nucleósidos/nucleótido (ITIANs), tres inhibidores de la TI no análogos de nucleósidos (ITINANs) y seis inhibidores de la proteasa (IPs). Existen, sin embargo, varios fármacos en fase de investigación clínica, pertenecientes a alguna de estas tres familias y otros, con actividad sobre puntos de acción diferente (inhibidores de la fusión o de la integrasa) que esperamos puedan complementar y superar las resistencias actuales y que estarán disponibles en un futuro próximo.

En los pacientes no tratados con cepas de VIH-1 sensibles a fármacos, el tratamiento combinado de tres o más fármacos pertenecientes a dos de estas clases, puede conducir a una supresión vírica prolongada y a una reconstitución inmune al menos parcial. Sin embargo, el margen de éxito para alcanzar y mantener esta supresión es bastante estrecho. La adherencia al régimen de tratamiento requiere un gran esfuerzo por parte del paciente, ya que es muy exigente, difícil de mantener y frecuentemente está asociado a efectos indeseables. Ya sea por este motivo o por la resistencia a fármacos, se convierten ambos en causa y consecuencia de una supresión incompleta que hipoteca el éxito tanto del tratamiento actual como de posibles regímenes futuros.

No cabe duda de que una de las principales causas de la resistencia antirretroviral es la aparición y selección de mutaciones. Estos cambios genéticos en el VIH-1 se ven reforzados por la persistente replicación vírica en presencia de concentraciones subinhibitorias de los antirretrovirales. "In vivo", también pueden contribuir a los niveles de fármacos subterapéuticos, el cumplimiento inadecuado del tratamiento, la escasa penetración de los fármacos en ciertos compartimentos corporales (lugares santuario) y la variabilidad genética de la farmacocinética entre individuos diferentes.

Este hecho puede permitir un cierto grado de replicación y selección de mutantes resistentes a fármacos, ya sea preexistentes (archivados) o generados de nuevo, y muchas de estas mutaciones darán lugar además, a cierto grado de resistencia cruzada a otros fármacos de la misma clase que no han sido empleados en ese paciente. El desarrollo de estas resistencias conduce a una reducción de las respuestas virológica e inmunológica al tratamiento en uso y a nuevos fármacos en los tratamientos subsiguientes.

En los últimos años, se ha producido una importante acumulación de evidencias científicas favorables al uso de la determinación de resistencia a los antirretrovirales en la elección de los fármacos a utilizar en un régimen terapéutico, ya que la presencia de resistencias es un predictor independiente de la respuesta al régimen terapéutico establecido. Por ello las pruebas de resistencia han pasado de ser una técnica de investigación básica a transformarse en una herramienta clínica con una eficacia demostrada (1,2). Nuevos datos sobre la prevalencia de virus resistentes y la relación coste-eficacia de las pruebas de resistencia pueden incluso justificar un uso expansivo de las mismas.

No obstante, la interpretación de los datos obtenidos de las pruebas de resistencia, se ha revelado como el punto crítico para obtener resultados relevantes en el tratamiento. Los algoritmos para interpretar los efectos de los patrones de mutación deberán seguir evolucionando y se hace imprescindible una definición más exacta de los puntos de corte clínicos para la IC<sub>50</sub> de los diferentes antirretrovirales.

## 2. BASES MOLECULARES DE LA RESISTENCIA EN LA TRANSCRIPTASA INVERSA Y EN LA PROTEASA DEL HIV

Existe la idea generalizada de que las mutaciones de resistencia causan cambios de aminoácidos que disminuyen la unión del inhibidor al enzima blanco del VIH. Hoy, esto es cierto para muchas mutaciones de resistencia a los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIANs), algunas mutaciones de resistencia a los Inhibidores de Proteasa (IPs) y para la mutación M184V de resistencia a Lamivudina (3TC).

Sin embargo, datos recientes sugieren que la mayoría de las mutaciones de resistencia a los ITIANs, lo hacen por un mecanismo molecular diferente. La mayoría de las mutaciones a los análogos de nucleósidos o NAMs ( mutaciones en los codones M41L, 67N, K70R, L210W, T215Y y F219Q) hacen a los virus que las poseen más eficaces retirando de la cadena de ADN que se está sintetizando la base final de la misma, ya sea la base natural o las formas ITIAN-trifosfato que bloquean el crecimiento de la cadena, mecanismo conocido como "pirofosforólisis". Ello permite a los mutantes finalizar la síntesis del ADNc y por lo tanto continuar el proceso de replicación. Existe, sin embargo, una diferencia en cuanto a la capacidad de retirada de los ITIANs, siendo los más difíciles de eliminar tenofovir, didanosina y lamivudina (3) (Tabla 1).

Por otro lado, un estudio (4) sugiere que algunas mutaciones gag (duplicaciones de una región de la zona p6) pueden dar lugar al incremento de la cantidad de TI que se integra en el virión, pero este mecanismo aún no se ha relacionado con una peor respuesta virológica a pesar de estar presente en un 20% de los pacientes tratados y ser raro en los pacientes *naïve*.

Las mutaciones de resistencia a los IPs se sitúan alrededor del centro catalítico de la enzima y disminuyen la afinidad por el fármaco, además de mantener la especificidad de la enzima por su diana natural. La mayoría de las mutaciones de la proteasa disminuyen la capacidad replicativa del virus más de lo que lo hacen las mutaciones de la TI. Sin embargo, algunas mutaciones secundarias (5,6) la mejoran, aparentemente como compensación de las mutaciones previas que la disminuyeron. Estas mutaciones secun-

darias ocurren lejos del sitio de acción de la enzima y son compartidas por la mayoría de los IPs, lo que genera una importante resistencia cruzada entre ellos.

Pero el fracaso de un fármaco no siempre es sinónimo de mutaciones de resistencia. Se han detectado mutantes en genomas aparentemente latentes en ausencia de rebote de la carga viral (7, 8, 9). Más común incluso, es la detección de virus salvaje en rebotes de carga viral en pacientes tratados con IPs cuando este tratamiento fracasa. Parece existir un mecanismo de resistencia celular producido por el aflujo de IPs de la célula por la acción de la P-glicoproteína (P-gp) (10, 11).

Un número pequeño de estudios, ha abierto la posibilidad de que ocurra resistencia a lamivudina o a ITINAN cuando se interrumpe el tratamiento en una Interrupción Estructurada (STI) del mismo (12). La hipótesis implica una selección inicial "oculta" durante el tratamiento en un compartimento diferente a la sangre, o la selección solo tras la retirada del fármaco, debido a una presencia más prolongada del mismo a nivel intracelular en comparación con los otros fármacos discontinuados del tratamiento retirado (13).

### 3. MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS RESISTENCIAS

Existen dos sistemas básicos para determinar la resistencia de un aislamiento de VIH frente a los fármacos antirretrovirales: genotipado y fenotipado. Sus ventajas e inconvenientes se pueden ver en la tabla 2.

Usan diferentes tecnologías que aportan información complementaria sobre la resistencia a los ARVs, aunque el genotipado es más simple y rápido, menos complejo técnicamente y más barato, por lo que es el más extendido. Se basa en el análisis de las secuencias del genoma del VIH para poner de manifiesto la presencia de mutaciones que están, o pueden estar, asociadas a la reducción de sensibilidad a los ARVs.

El fenotipado en cambio, es una medida directa y cuantitativa de la sensibilidad de un aislamiento a uno o más fármacos, determinada "in vitro" a partir de la concentración de fármaco necesaria para reducir la replicación de un inóculo fijo una cantidad determinada, generalmente el 50% ( $IC_{50}$ ), a veces el 90% ( $IC_{90}$ ). Este  $IC_{50}$  ó  $IC_{90}$  se compara con el obtenido para un aislamiento de tipo salvaje realizado en paralelo. El número de veces que se haya incrementado el  $IC_{50}$  ó  $IC_{90}$  del aislamiento del paciente representa el grado de reducción de sensibilidad del mismo.

Existen varias técnicas comerciales para realizar uno y otro formato. Las genotípicas son factibles de realizar en los laboratorios con práctica en las técnicas de Biología Molecular, mientras las fenotípicas suelen estar centralizadas en las instalaciones de las propias casas comerciales (Tabla 3). Ambas requieren el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar los genes de interés del HIV-1 (PR y TI) a partir de la muestra de plasma del paciente, una carga viral mínima de entre 200 y 1000 copias de ARN/ml de plasma, y que el paciente esté recibiendo tratamiento antirretroviral en el momento de la toma de muestras.

#### 4. INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA

La determinación de la resistencia no provee una respuesta instantánea e infalible a la complejidad de elegir los fármacos para un tratamiento del VIH, más bien, es una herramienta que ayuda al clínico en dicha decisión. Su utilidad dependerá de la forma en que los datos son transmitidos, interpretados y aplicados. Ello, a su vez, requiere un conocimiento profundo de sus limitaciones y de cómo la interpretación puede variar entre un paciente y otro en función de una serie de factores como carga viral y tratamiento – al menos 6 meses- que el paciente está recibiendo en el momento de la toma de la muestra (sin tratamiento el resultado será confundente), fármacos usados en tratamientos previos o subtipo de VIH-1 detectado en el paciente.

##### 4.1 Genotipo

Los resultados de una determinación genotípica pueden ser muy complejos. Para interpretarlos, se deben conocer perfectamente los efectos de cada mutación sobre la sensibilidad, así como los de las interacciones entre mutaciones diferentes que pueden incrementar o disminuir dichos efectos sobre la sensibilidad. Sin embargo, la literatura sobre ello es voluminosa y cambiante. Una vez obtenido el genotipo, existen básicamente tres métodos de evaluarlo: algoritmos informáticos basados en reglas, fenotipo virtual y consejo de experto.

Los **algoritmos** son estrategias de interpretación para identificar la resistencia o la posible resistencia a los fármacos individuales, basados en la presencia de mutaciones específicas en el genotipo, en el número de mutaciones o en una combinación de ambas. Ese tipo de análisis da lugar a una respuesta cualitativa sobre si la "resistencia" es posible o está ausente, basándose en la presencia de patrones de mutaciones con asociación demostrada con la pérdida de sensibilidad fenotípica. Existen múltiples algoritmos, algunos comerciales y otros desarrollados en diferentes laboratorios, cada uno de los cuales varía en función de la asignación que se hace entre un patrón determinado de mutaciones y el correspondiente fenotipo al que se asigna (Tabla 4). Existen varios estudios que han demostrado que existe una elevada variabilidad en la interpretación de los genotipos realizada por los diferentes laboratorios en función del algoritmo usado (14). La mayor parte de las discordancias se encuentran en la interpretación de los análogos de nucleósidos - abacavir (ABC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T) - pero también afecta a algún inhibidor de la proteasa como el amprenavir (APV) (15). Estos algoritmos requieren actualizaciones frecuentes y rápidas en consonancia con los avances de la información disponible.

**Fenotipo virtual:** Es un nuevo sistema de interpretación del genotipo, introducido por el grupo Virco, que busca emparejamientos entre las mutaciones de un determinado genotipo y una amplia base de datos de muestras, de las que se conoce el genotipo y el fenotipo. La respuesta del sistema es una sensibilidad fenotípica para un determinado fármaco, que es la media de los fenotipos individuales de todas las muestras de la base de datos que presentan el genotipo de la muestra problema.

Presenta la ventaja de reducir la interpretación compleja del genotipo a un fenotipo sencillo. Permite realizar el genotipo en los laboratorios de nuestros hospitales, con

independencia del sistema elegido y enviar luego los ficheros de las secuencias obtenidas por Internet de una forma rápida y segura, recibiendo en 24 ó 48 horas el posible fenotipo derivado de ellas.

En cuanto a las limitaciones, encontramos que la fiabilidad del resultado dependerá del número de emparejamientos que puedan producirse entre los codones de la muestra real y los de las bases de datos y la incorporación de nuevos fármacos al sistema. Dependerá de la capacidad de la empresa para incorporar nuevas parejas fenotipo-genotipo a su base de datos. Su validación requerirá conocer los resultados de diversos estudios prospectivos que se están realizando en la actualidad.

**Consejo de experto:** La interpretación de un experto debería acompañar siempre a una prueba de determinación de resistencias, proveyendo de comentarios adicionales sobre los efectos de las mutaciones y los factores específicos de cada paciente "no asociados a la resistencia", tales como adherencia, historia del tratamiento y efectos adversos.

El uso del consejo de un experto en la interpretación del genotipo ha demostrado ser fundamental para obtener una mejor respuesta virológica en todos los estudios realizados hasta ahora, comparado con el uso del genotipo en ausencia del consejo del experto. (15, 16)

**Control de calidad de la secuencia:** El control de la calidad de la secuencia debe tener como objetivos: evitar las contaminaciones en la PCR y la contaminación entre muestras, conseguir elevadas cantidades de ADN molde específico, y detectar las mezcla de poblaciones (quasiespecies de VIH). Los laboratorios deben usar las precauciones físicas estándar para prevenir las contaminaciones y usar controles negativos en cada paso de la PCR. Cuando una muestra no logre ser amplificada a pesar de tener una carga viral superior a 1000 copias/ml, se usará una pareja diferente de cebadores para amplificar y es recomendable utilizar un sistema anticontaminación que evite la interferencia por amplificadores anteriores, como por ejemplo uracilo – N - glicosilasa (UNG). El análisis de la secuencia debe detectar posibles contaminaciones con otras muestras anteriores estudiadas durante el mismo periodo de tiempo y estos análisis deberían comparar cada nueva secuencia a las presentes en la base de datos para poner de manifiesto niveles de similitud excesivamente elevados. Se puede emplear para ello la construcción de árboles filogenéticos que detectan estas similitudes visualmente (17).

## 4.2 Fenotipo

La forma habitual de expresar la resistencia fenotípica es, como se dijo anteriormente, comparando el incremento de la concentración del fármaco necesaria para inhibir el virus problema con la necesaria para hacerlo con un virus de referencia, es decir, por el incremento sea de la  $IC_{50}$  ó de la  $IC_{90}$ . El número de veces que se incrementa este  $IC_{50}$  definirá la resistencia fenotípica. Solo queda entonces definir el número de veces que debe incrementarse este valor para que podamos hablar de "sensibilidad disminuida" o de "resistencia", es decir, definir los "puntos de corte" (cut-off) para cada fármaco. Para concretar estos puntos de corte, se han utilizado valores empíricos basados en la variabilidad intraensayo (puntos de corte técnicos), los valores

medios de los aislamientos "naive" (puntos de corte biológicos) o los valores a partir de los cuales el uso de un fármaco no produce respuesta virológica adecuada (puntos de corte clínicos).

La obtención de estos últimos, los más útiles desde el punto de vista clínico, requieren ensayos extensos para definirlos con seguridad. Hasta ahora solo disponemos de los correspondientes a abacavir, estavudina, didanosina, tenofovir y lopinavir.

### 4.3 Relación entre el genotipo y el fenotipo

Cuando a una muestra se le realizan ambas pruebas, se obtienen resultados discordantes en muchas ocasiones, especialmente con ddl, ddC, d4T y ABC. Las causas más destacadas de estas discrepancias son: 1) La existencia de mezclas genotípicas que pasan desapercibidas en el fenotipo por causas técnicas; 2) Las mutaciones transicionales, mutaciones que aparecen, bien tras retirar la presión de un ARV al que el virus era resistente, o bien en el transcurso del desarrollo de la resistencia, como paso intermedio hasta la aparición de una verdadera mutación de resistencia. Por sí mismas solo generan resistencia de bajo nivel que puede pasar desapercibida por el fenotipo, pero no por el genotipo; 3) Mutaciones antagonistas que causan la resistencia a un fármaco, pero aumentan la sensibilidad a un segundo fármaco –hipersensibilidad–, enmascarando otras posibles mutaciones de resistencia existentes frente a este segundo en las pruebas fenotípicas; 4) el efecto de las mutaciones NAMs, mayor sobre ddl, d4T y tenofovir, que causan niveles de resistencia fenotípica muy bajos, imposibles de detectar técnicamente por esta prueba y que sin embargo producen resistencias clínicamente significativas; 5) En cambio, las mutaciones atípicas pueden pasar desapercibidas por ciertos algoritmos de interpretación que no las consideran relacionadas con la resistencia, siendo detectado su efecto, si lo tienen, por las pruebas fenotípicas; y 6) los patrones complejos de mutaciones que también en muchas ocasiones son interpretados de forma errónea por las pruebas genotípicas por carecer aún de una información completa sobre las mutaciones secundarias para muchos ARV.

## 5. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las recomendaciones para el uso de los estudios de resistencia en la elección del tratamiento antirretroviral, están sujetas a variadas opiniones. En nuestro país, las recomendaciones realizadas por GESIDA y el Plan Nacional sobre el SIDA (18, 19, 20), contemplan su uso en pacientes sin TAR previo en tres supuestos específicos (Infección aguda, embarazo y profilaxis postexposición) y en pacientes pretratados en fracaso terapéutico, conjuntamente con la información sobre historia de tratamientos del paciente, carga viral, tolerancia, adherencia, medicaciones y enfermedades concomitantes y niveles de fármacos si están disponibles (Tabla 5).

## 6. COSTO EFICACIA

Se están realizando en la actualidad varios estudios con el fin de determinar la eficacia a largo plazo de la determinación de las resistencias, cuyo fin primordial es aumentar la expectativa de vida. Este aumento, producirá un incremento del costo del cuidado del paciente, básicamente porque se prolongará el tiempo de tratamiento. Sin embargo esta comparación debe realizarse frente a otras intervenciones relacionadas o a otras prácticas médicas aceptadas.

Un estudio reciente analizó el costo-eficacia de la determinación de resistencias usando un modelo simulado de 1 millón de pacientes infectados por el VIH-1 (21). Los autores investigaron el impacto clínico y el costo-eficacia usando datos extraídos de los estudios VIRADAPT y CPCRA046, comparando el uso del genotipo con el cuidado habitual e incorporando las determinaciones de linfocitos CD4+ y carga viral como predictores de progresión de la enfermedad.

Basados en datos de estos estudios y asumiendo que no se produce disminución de precios con el tiempo, un incremento de la expectativa de vida de 3 meses en el brazo de los pacientes tratados en función del genotipo, produciría una subida en el coste en función de la calidad ajustada por años de vida - QALY (Quality-Adjusted-LifeYears) de entre 16.300 a 17.900 \$ según el estudio analizado (VIRADAPT/CPCRA046). Usando datos de costo basados en QALY, la determinación de resistencias aparece completamente justificada cuando se la compara con la profilaxis de *Mycobacterium avium complex* (QALY 35.000\$), infecciones fúngicas (QALY 100.000\$), o por citomegalovirus (QALY 314.000\$).

Usando este mismo modelo, se investigó también la razón costo-eficacia de las pruebas de resistencia en pacientes con resistencia primaria a los antirretrovirales. Los resultados basados en las tasas de reducción potencial de fracasos se pueden ver en la tabla 6. Con un incremento en la tasa de reducción de fracaso, la razón costo-eficacia del estudio genotípico en los pacientes con infección primaria se incrementa. A medida que la infección primaria con cepas de VIH-1 resistentes aumenta, provocando un incremento en la tasa de fracasos, el costo-eficacia de la determinación genotípica de resistencias para la infección primaria se va haciendo más razonable.

Con independencia de lo expresado anteriormente, la cuestión importante que se deriva de todos estos estudios que asumen que se producirá un incremento de los costes en el cuidado del paciente infectado por el VIH-1 causado por el uso de la determinación de resistencias, es ¿prolongará la vida del paciente con la suficiente calidad tanto como otras intervenciones más caras, consideradas hoy como positivas en términos costo-eficacia y aceptadas como parte del cuidado habitual, tales como la diálisis renal o el tratamiento antihipertensivo?

**Tabla 1. Datos recientes sobre los efectos de las mutaciones de resistencia.**

Mutaciones de resistencia	Efectos
Mutaciones en los análogos de nucleósidos (NAMs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La RT con varias NAMs es más eficaz en la separación de las cadenas de ADN finalizadas que la RT de tipo salvaje.</li> <li>- La RT con las mutaciones M41L y L210W juntas se asocia con falta de respuesta virológica a tenofovir.</li> </ul>
Duplicaciones del motivo PTAPP6 <i>gag</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incremento de la "dosis" de RT en el virión afecta la región de ensamblaje y empaquetamiento, semejante al "efecto inóculo" en bacteriología.</li> </ul>
Mutaciones frente a ITINAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Algunos mutantes son hipersensibles a ITINAN.</li> <li>- La mutación G190A/S puede causar hipersensibilidad a Delavirdina, a la vez que resistencia a Nevirapina y Efavirenz.</li> </ul>
Mutaciones en la Proteasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Algunas mejoran la capacidad replicativa para compensar el efecto previo de otras mutaciones que la disminuyen, aunque posteriormente pueden volver a afectarla negativamente.</li> </ul>

**Tabla 2. Características de los sistemas de estudio de las resistencias.**

Genotipo	Fenotipo
- Simples, rápidas y más baratas	- Complejas, lentas y caras
- Disponibilidad más amplia	- Disponibilidad restringida
- Precede a la Resistencia fenotípica	- Más tardía que la Resistencia genotípica
- Marcador indirecto de la resistencia	- Marcador directo de la resistencia
- No relaciona las resistencias	- Informa de resistencias cruzadas
- Interpretación compleja	- Interpretación más fácil

**Tabla 3. Sistemas existentes para la determinación de las resistencias a los fármacos antirretrovirales.**

SISTEMAS FENOTIPIICOS					
Nombre	Anivirograma		PhenoSense		Phenoscript
Empresa	Virco		ViroLogic		VRalliance
Método	V. recombinante		V. recombinante		V. recombinante
Interpretación	P. corte biológicos		P. corte técnicos y clínicos		P. corte técnicos y clínicos
Carga Viral mínima	1000		500		500
SISTEMAS GENOTIPIICOS					
Nombre	InnoLIPA	Trugene	Viroseq	GeneSeq	GenChec
Empresa	InnoGenetics	VGI	PE Biosystems	ViroLogic	Virco
Método	Hibridación	Secuenciación	Secuenciación	Secuenciación	Secuenciación
Interpretación	No	Algoritmo	No	Algoritmo	Algoritmo
Carga Viral mínima	500	1000	1000	500	200-400

**Tabla 4. Algoritmos de interpretación de las mutaciones de resistencia a fármacos antirretrovirales.**

Algoritmo	Disponibilidad	Descripción
Resistance Collaborative Group	Pública	Tabla de reglas desarrollada para el reanálisis estandarizado de ocho estudios publicados, uniendo las mutaciones de resistencia y evolución clínica. Algoritmo de interés solo histórico ya que no ha sido actualizado desde su creación.
HIV RT and Protease Sequence Database	Pública	Asigna valores a las mutaciones. Los valores para cada fármaco se suman dando un nivel de resistencia. Los valores para cada mutación se correlacionan con asociaciones de mutaciones y fármacos.
Agence National Francaise pour la Recherche du SIDA	Pública	Tabla de reglas que refiere las mutaciones que confieren resistencia o posible resistencia genotípica a los fármacos antiVIH.
Retrogram (Virology Networks)	Privada	Conjunto de reglas basadas en los fármacos. Actualizada regularmente por un panel de expertos. Este sistema de interpretación se usó en el ensayo clínico HAVANA.
Guidelines Visible Genetics	Pública	Reglas basadas en los fármacos. Se actualizan regularmente por un panel de expertos.
VirtualPhenotype (Virco; Mechelin. Bélgica).	Privada	Algoritmo que usa una base de datos de patrones emparejados de genotipos-fenotipos de los mismos virus para inferir propiedades fenotípicas basadas en los datos de la secuencia.

Tabla 5. **Indicaciones de pruebas de resistencias a fármacos antirretrovirales en la práctica clínica**

Situación clínica	Recomendación	Calidad de la evidencia	Potencia de la recomendación	Justificación
<b>Pacientes sin TAR previo</b>				
Infección aguda	Recomendar si se inicia TAR y la tasa de transmisión es alta o existe sospecha de transmisión de un paciente tratado	II	A	Detectar la posible transmisión de virus resistentes. Ayudará a elegir el régimen más adecuado para obtener una respuesta antiviral rápida. Se supone importante para preservar los linfocitos CD4+ específicos frente a VIH-1.
Embarazadas	Considerar	II	A	Documentar resistencia a fármacos específicos para excluirlos del siguiente régimen y optimizar el tratamiento de la madre y una adecuada profilaxis del recién nacido.
Profilaxis postexposición	Considerar en caso índice	II	A	Detectar la posible transmisión de virus resistentes a fármacos específicos para excluirlos de la profilaxis. Resultados necesarios en tiempo de profilaxis.
<b>Pacientes pretratados</b>				
Entre primer y tercer fracaso	Recomendar	I	A	Documentar resistencia a fármacos específicos para excluirlos del régimen
A partir del cuarto fracaso	Considerar	II	B	Documentar fármacos activos que puedan ser usados en régimen siguiente.

TAR: Tratamiento antirretroviral

Tabla 6. Costo-eficacia de la determinación genotípica de la resistencia antirretroviral para guiar el tratamiento de la infección primaria por el VIH-1.

Estrategia	Reducción de la Tasa de Fracaso <sup>3</sup>	Aumento de QALY esperado <sup>4</sup>	Coste añadido con un precio por test de \$400 <sup>4</sup>	Razón Costo-eficacia con un coste/test de \$400 <sup>5</sup>
	%	Meses	\$	\$/QALY obtenido
CH <sup>1</sup>	0	0'000	0	--
TR <sup>2</sup>	1	0'080	464	69000
	3	0'284	666	28100
	5	0'427	792	22300
	10	0'809	1089	16100
	25	20211	2353	11600

<sup>1</sup> CH: Cuidado habitual

<sup>2</sup> TR: Test de resistencias

<sup>3</sup> Calculado como el porcentaje de reducción en la tasa de fracaso por persona con resistencia, multiplicado por la prevalencia de la resistencia en la población.

<sup>4</sup> Descuento de un 3% por año. QALY: Calidad ajustada por años de vida

<sup>5</sup> Todas las tasas costo-eficacia se calcularon con respecto a la estrategia de "no estudio de resistencias".

## Bibliografía

1. Arrizabalaga J, Alcamí J, Dalmau D, Delgado R, Miró JM, Soriano V. Herramientas del laboratorio para individualizar el tratamiento: resistencias y niveles de fármacos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(Supl2): 29-34.
2. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: A meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002; 3:1-8
3. Tuske S, Sarafianos S, Vlarke AD, et al. Crystal structure of HIV-1 RT with template-primer terminated with the acyclic nucleotide RT inhibitor tenofovir suggests mechanisms of evading resistance. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 44.
4. Peters S, Muñoz M, Yerly S, et al. Resistance to nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors mediated by HIV-1 p6 protein. *J Virol.* 2001; 75: 9644-9653.
5. Bleiber G, Muñoz M, Ciuffi A, et al. Individual contributions of mutant protease and reverse transcriptase to viral infectivity, replication and protein maturation of antiretroviral drug-resistant HIV-1. *J Virol* 2001; 75: 3291-3300.
6. Cohen Stuart JW, Wensing AM, Kovacs C, et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28:105-113.
7. Martinez-Picado J, DePasquale MP, Kartsonis N, et al. Antiretroviral resistance during successful therapy of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Proc Ntnl Acad Sci U S A.* 2000; 97:10948-10953.

8. Hermankova M, Ray SC, Ruff C, et al. HIV-1 drug resistance profiles in children and adults with viral load of less than 50 copies/mL receiving combination therapy. *JAMA*. 2001; 286:196-207.
9. Meaden E, Hoggard P, Newton P, et al. Reduced accumulation of ritonavir and saquinavir in PBMCs in vivo is associated with increased P-gp and MRP-1 expression in HIV-infected individuals. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 127.
10. De Pasquale MP, Olson D, Hicks J, Scadden D, D'Aquila R. P-glycoprotein expression on primary cells and HIV-1 infectivity in vitro. *Antiviral Ther*. 2001; 6 (suppl 1): 41-42. Abstract 52.
11. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al. for the Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002;359:30-36.
12. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS*. 2002;16:895-899.
13. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Supervised treatment interruption (STI) following d4T/ddI/nevirapine initiated within 6 months of HIV seroconversion. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 442.
14. Wensing AM, Keulen W, Buimer M, Brambilla D, Schuman R, Boucher C. The enva-3 worldwide evaluation study shows extensive differences in interpretation on HIV-1 genotype analysis. 41st Interscience Conference in Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001 (Abstract I-1323).
15. Shafer RW, Gonzales MJ, Brun-Vezinet F. Online comparison of HIV-1 drug resistance algorithms identifies rates and causes of discordant interpretations. *Antivir Ther* 2001; 6(Suppl 1): 101.
16. 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.
17. Shafer RW. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (4): 247-277.
18. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 53-60.
19. Comisión asesora sobre resistencias a los antirretrovirales. Las resistencias a los fármacos antirretrovirales: utilización de los tests en la práctica asistencial. Informe de secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/novedades/home.htm>, 2000.
20. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (6): 244-303.
21. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*. 2001; 134:440-450.