



Resistencia a tratamiento antirretroviral en niños infectados por el VIH

Los beneficios obtenidos debido al empleo de los fármacos antirretrovirales (ARV) en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias¹. La aparición de mutaciones de resistencias es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral (TAR)². En los niños infectados verticalmente por el VIH, no siempre se alcanza una supresión completa de la carga viral (CV) plasmática hasta niveles inferiores al umbral de detectabilidad (50 copias/ml), lo que favorece el desarrollo de *cuasiespecies* con mutaciones de resistencia a ARV³. Esto a su vez, empeora el pronóstico de los pacientes y complica la elección de futuros TAR2. La resistencia del VIH al TAR es una de las causas principales de fallo terapéutico. El cumplimiento, las interacciones medicamentosas, la potencia del fármaco, la farmacocinética y la posibilidad de resistencia preexistente o adquirida (por transmisión o debidas a TAR previos)⁴ son factores asociados al desarrollo de resistencias y se deben considerar a la hora de indicar su determinación.

Para valorar la determinación de mutaciones que confieren resistencias se deben tener en cuenta el beneficio asistencial del paciente y el beneficio en salud pública debido a la optimización de la utilización de TAR, que permite disminuir el desarrollo de variantes resistentes potencialmente transmisibles.

Otro punto importante es que en la interpretación de los estudios de resistencia hay que tener en cuenta el subtipo del VIH5. El subtipo del VIH se determina con los ensayos de resistencia basados en la secuenciación de los genes de la retrotranscriptasa inversa y proteasa.

Se utilizan tres tipos de ensayos para determinar resistencias, aunque el más extendido y factible en el laboratorio es el ensayo genotípico.

Ensayos genotípicos

Los ensayos genotípicos detectan mutaciones en el genoma del virus que confieren en mayor o menor grado resistencias a los ART. El desarrollo de *tests* de resistencia genotípicos que detectan mutaciones en el genoma de la retrotranscriptasa, proteasa, integrasa, inhibidores de la entrada y multiresistencias del VIH, ha aumentado la eficacia del tratamiento antirretroviral de alta eficacia o TARGA, ya que ofrece una valiosa información para escoger qué fármacos pueden ser componentes de un TAR en niños infectados por el VIH⁴. Estos ensayos genotípicos utilizan técnicas de

amplificación molecular y se necesita que el paciente tenga una CV mínima entre 500 y 1000 copias/ml. La interpretación de estos ensayos es por algoritmos computarizados que requieren una continuada actualización. Los dos ensayos comerciales disponen de sus propios algoritmos. Sin embargo, se puede acceder a excelentes bases de datos públicas para la interpretación del genotipo (<http://hiv-web.lanl.gov>; <http://hivdb.stanford.edu>) y de listados de las mutaciones más relevantes asociadas a resistencia (www.iasusa.org/resistance.mutations).

La presencia de resistencias a antirretrovirales es indicativo de fallo virológico, pero la ausencia de resistencias no excluye completamente que estas estén presentes, ya que los ensayos no detectan poblaciones minoritarias que constituyan >20% de la población viral.

La ventaja de los ensayos genotípicos son: disponibilidad de laboratorios especializados, son más rápidos, utilizan técnicas menos complejas y lo más importante es que las mutaciones pueden preceder a las resistencias fenotípicas.

ENSAYOS GENOTÍPICOS

- Lectura del genoma
- Detecta cambios "asociados" a resistencias
- Predice el fracaso

Ensayos fenotípicos

Los ensayos fenotípicos determinan la concentración de fármaco que inhibe el crecimiento en cultivo del VIH. El fenotipo informa del efecto de la suma de todas las mutaciones en la susceptibilidad del VIH. Sin embargo, los ensayos fenotípicos, expresados como la concentración del fármaco que reduce en un 50% el crecimiento del VIH en cultivo (IC50), son complejos, laboriosos, de elevado costo y están poco estandarizados. Actualmente se disponen de métodos comerciales estandarizados, basados en la utilización de virus recombinantes.

La ventaja de los ensayos fenotípicos es que es una medida directa de la sensibilidad y los resultados obtenidos son más familiares y fáciles de interpretar.

ENSAYOS FENOTÍPICOS

- Prueba funcional
- Mide sensibilidad
- Predice el éxito



La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)



Fenotipo virtual

Hay un tercer tipo de ensayo denominado "fenotipo virtual" que predice el fenotipo a partir de los datos obtenidos en el estudio del genotipo. Este método compara las mutaciones detectadas en la muestra del individuo infectado por VIH con una base de datos de muestras obtenidas por análisis de genotipado y fenotipado.

Lo más relevante es que el seguimiento de un niño infectado por el VIH se debe realizar utilizando el mismo ensayo de resistencias para evitar sesgos inherentes a las diferencias de las metodologías. En niños multitratados la aplicación de los dos tipos de ensayos (genotípicos y fenotípicos) añade información complementaria para un nuevo TAR, aunque no siempre es posible ya que hay muy pocos laboratorios que realicen estudios del fenotipo viral.

Recomendaciones de cuando realizar estudios de resistencias

En niños infectados por transmisión vertical se recomienda realizar un ensayo de resistencia en el momento del diagnóstico, ya que en los primeros meses de la infección es posible detectar la transmisión madre-hijo de variantes resistentes⁴. La vigilancia epidemiológica de las cepas transmisibles ofrece información adicional sobre las diferencias en la transmisión de las variantes VIH resistentes y del TAR en la mujer embarazada con menor riesgo de transmisión.

En niños sin exposición previa a tratamiento antirretroviral

En estos niños es importante realizar siempre un ensayo de resistencia antes de iniciar el tratamiento. Pero siempre deben predominar los criterios, clínicos, inmunológicos o virológicos y si por dichos criterios se considera el tratamiento

antirretroviral precoz del niño, este NO debe demorarse por la espera de los resultados de los estudios de resistencias, sino que debe iniciarse empíricamente modificándose si fuera necesario tras la entrega del resultado.

En niños con fracaso a TAR

Ante la sospecha de un niño infectado por VIH en fracaso virológico, se recomienda realizar un ensayo de resistencia antes de la retirada del TAR o dentro de las primeras 4 semanas tras su interrupción, para evitar que con el rebote de carga viral y predominio de cepa VIH salvaje, se impida la detección de mutaciones. La no detección de virus resistentes se debe a la pérdida de ventaja replicativa del VIH resistente si cesa el tratamiento. Del mismo modo, poblaciones resistentes a un TAR pueden no ser evidenciadas, si se inicia un nuevo TAR al quedar como población minoritaria.

En un niño con infección por el VIH que recibe TAR y presenta fracaso virológico, si no se detectan mutaciones asociadas a resistencia a los fármacos pautados, debe sospecharse falta de cumplimiento del TAR.

Ante un niño infectado por el VIH que ha recibido múltiples tratamientos antirretrovirales deben revisarse los ensayos de resistencias previas debidas al "archivo" de mutaciones del VIH y puede ser de utilidad realizar los dos tipos de técnicas, el genotipo y el fenotipo. El historial de los ensayos de resistencia es muy importante para elegir un nuevo TAR.

Finalmente, el estudio de resistencias es un ensayo más para poder realizar una terapia antirretroviral personalizada al niño infectado por el VIH.

Dra. María Angeles Muñoz Fernández

Laboratorio Inmunobiología Molecular.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Referencias

1. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-28.
2. Jourdain G, Wagner TA, Ngo-Giang-Huong N, Sirirungsi W, Klinbuayaem V, Fregonese F, Nantasen I, Techapomroong M, Halue G, Nilmanat A, Wittayaprapart P, Chalermprapra V, Pathipvanich P, Yuthavisuthi P, Frenkel LM, Lallemand M; Program for HIV Prevention and Treatment (PHPT) Study Group. Association between detection of HIV-1 DNA resistance mutations by a sensitive assay at initiation of antiretroviral therapy and virologic failure. *Clin Infect Dis* 2010 May 15;50(10):1397-404.
3. Resino S, Bellón JM, León JA, Resino R, Muñoz-Fernández MA; Grupo Español de Infección Pediátrica VIH. [Viral load in HIV-infected children on high activity antiretroviral therapy]. *Med Clin (Barc)*. 2007 Jan 20;128(2):49-51. Spanish.
4. De José M, Ramos J, Álvarez S, Jiménez J, Muñoz-Fernández M. First Report of Vertical Transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase (M184V) and protease (L63P). *Arch Intern Med* 2001;161:2738-9.
5. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350:1023-35.
6. Kandathil AJ, Kannangai R, Verghese VP, Pulimood SA, Rupali P, Sridharan G, Grant P, Pillay D, Abraham OC. Drug resistant mutations detected by genotypic drug resistance testing in patients failing therapy in clade C HIV-1 infected individuals from India. *Indian J Med Microbiol*. 2009 Jul-Sep;27(3):231-6.
7. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Junio de 2009. SANIDAD. Este documento está avalado por el consejo asesor del Plan Nacional Sobre el Sida. CEVIHP: Grupo Colaborativo Español de VIH Pediátrico; SEIP: Sociedad Española de Infectología Pediátrica; AEP: Asociación Española de Pediatría y SPNS: Secretaría del Plan nacional sobre el Sida.

Este trabajo se ha realizado gracias a la Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria ISCIII (RED RIS RDO6/0006/0035); Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España, FIPSE: 24632/07, FIPSE 240800/09; Fondo de Investigación Sanitaria (INTRASALUD 2009; RDO9/0076/00103), Fundación Caja Navarra, and Pediatric European network for treatment of AIDS (PENTA).

