



Infectio

Print ISSN 0123-9392

Infect. vol.7 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2003



How to cite this article

Pruebas de resistencia a los antirretrovirales. Conceptos básicos

Santiago Estrada, MD.* Francisca Javier Díaz, MD.**

*Microbiólogo Clínico. Director General Laboratorio Santa Maria, Congregación Mariana, Medellín.

** Microbiólogo Clínico. Profesor Sección de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Correspondencia: sestrada@congregacionmariana.org.co

Recibido para evaluación: 16/09/03 - Aprobado para publicación: 4/11/03

Resumen

El uso generalizado de los medicamentos antirretrovirales y el gran número disponible de los mismos, ha abierto una esperanza de sobrevida para los pacientes infectados por el VIH, pero en la misma medida está aumentando el problema de resistencia a estos medicamentos. Actualmente se cuenta con diferentes técnicas que permiten detectar esta resistencia a través de pruebas de susceptibilidad a los antivirales: pruebas genotípicas y fenotípicas. En esta corta revisión se muestran sus fundamentos y las indicaciones de las mismas.

Palabras clave: VIH, antirretrovirales, resistencia.

Abstract

The recent development and widespread use of many antiviral agents effective against HIV has opened a new era of hope for HIV-infected patients, but there has been a corresponding rise in the growing problem of resistance to these medicines. Resistance may ultimately prevent the benefits of the advances. A brand-new type of laboratory resource, antiviral susceptibility testing, offers a promising approach to deal with the problems of resistance. Antiviral susceptibility testing determines the sensitivity of the patient's HIV strain to individual drugs. It is accomplished through either of two processes: the assessment of the minimum inhibitory concentration of the drug (phenotypic testing), or the determination of the presence of specific mutations in the viral genome known to confer resistance to the antiviral substance (genotypic testing). In this paper we review the mechanisms of resistance to antiviral agents, the principles and procedures used in testing for resistance, and up-to-date guidelines for their use.

Key words: HIV, antiviral, resistance.

Introducción

El conocimiento que se tiene sobre el virus del VIH y su bien entendido ciclo de replicación viral: adhesión, entrada, desnudamiento, transcripción reversa del RNA del virus, Integración al DNA de la célula hospedera y la salida final del virus, se convirtieron en blancos potenciales para el desarrollo de medicamentos contra el virus. Hoy en día existen tres grupos de medicamentos que utilizados en combinación, mantienen el virus con muy escasa o nula tasa de replicación. Estos grupos son: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósidos (ITRN), Inhibidores de la Transcriptasa Reversa no Nucleósidos (ITRNN) y los Inhibidores de Proteasa (IP). (1,2) ([Tabla 1](#)).

TABLA 1		
Medicamentos actualmente disponibles. (Tomado de referencia 26)		
Inhibidores de Transcriptasa Reversa (TR) Nucleósidos o Nucleótidos*(ITRN)	Inhibidores de TR no Nucleosidos (ITRNN)	Inhibidores de Proteasa(IP)
Zidovudina (AZT,ZDV) Didanosina (ddI) Zalcitabina (ddC) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Abacavir (ABC) Tenofovir*	Nevirapina (NVP) Delavirdina (DLV) Efavirenz (EFV)	Indinavir Ritonavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir+Ritonavir Saquinavir/Invirase Saquinavir/Fortovase

Los esquemas de tratamiento disponibles y las combinaciones sugeridas por los grupos de expertos que combinan ITRN con IP o ITRNN han impactado significativamente las tasas de morbilidad y mortalidad por VIH. Estas combinaciones de medicamentos son conocidas en inglés como HAART (highly active antiretroviral therapy), que en español podemos llamar TAAE (terapia antirretroviral altamente efectiva).

Sin embargo la terapia antirretroviral no está exenta de dificultades puesto que los medicamentos no son bien tolerados por algunos pacientes, especialmente los que presentan deterioro de su estado general; los altos costos de la terapia limitan la cobertura de sus beneficios; finalmente, la resistencia del virus a los medicamentos antivirales es un fenómeno creciente que puede neutralizar los beneficios de este importante desarrollo científico.

El problema de la resistencia

La resistencia se define como la habilidad que tiene el VIH de multiplicarse en presencia de medicamentos antirretrovirales. La resistencia se asocia clínicamente a una disminución del conteo de células CD4 y al aumento de la carga viral, lo que lleva a la progresión a la enfermedad y eventualmente a la muerte del paciente, si el problema no se interviene (3,4).

Algunos informes de resistencia realizados en lugares diferentes han reportado resultados variables, En el período de 1995-1999 un estudio realizado en Los Ángeles y New York en 80 pacientes infectados no expuestos a medicamentos, se encontró resistencia en 13% de los pacientes a ITRN, 8% a ITRNN, 3% IP y 4% multirresistentes (5). Otro estudio realizado durante nueve años (1989-1998) a 141 pacientes con infección primaria, se encontró más del 3% de los pacientes resistentes a ITRN, más del 1% resistentes a ITRNN, más del 1% a IP y más del 1% multirresistentes (6). En ambos estudios los pacientes no habían sido tratados previamente. En el Reino Unido se realizó un estudio de genotipificación en 26 pacientes con infección primaria, en los cuales se detectó un 19% de ellos resistentes a ITRN, 11% resistentes a ITRNN, 4% a IP y 7% multirresistentes (7). Otro estudio realizado en New York en 61 pacientes infectados no expuestos a medicamentos, encontró 26% de los pacientes resistentes a

ITRN, 5% a ITRNN, 7% a IP y 5% a varios medicamentos (8). Para ver más estudios relacionados con este tema se le recomienda al lector ver referencia (9)

Varias son las causas que se citan como posibles facilitadoras del fenómeno de la resistencia a los antirretrovirales: la altísima tasa de mutación del VIH, la falta de adherencia a los medicamentos antirretrovirales, las dosis subóptimas de los medicamentos y con frecuencia creciente, la transmisión de virus resistente (10), El crecimiento poblacional y el aumento del SIDA en el mundo también son reconocidos como factores que pueden diseminar resistencia a los antivirales (1). Debido al creciente uso de estos medicamentos, hoy en día son pocos los pacientes que se infectan con cepas de virus que no han estado expuestas a medicamentos antivirales, lo que ha favorecido la transmisión de cepas multirresistentes (11).

Bases genéticas de la resistencia a los antirretrovirales

La dinámica poblacional del VIH, su elevada tasa de mutación, las altas cargas vírales presentes en la mayoría de los pacientes infectados favorecen el desarrollo de resistencia. Dada una cinética de replicación in vivo de más de 10 a la nueve células nuevas infectadas cada día, todas y cada una de las mutaciones puntuales posibles ocurren entre diez a la cuatro y diez a la cinco veces por día en un paciente infectado con el VIH. La producción promedio estimada de viriones por día es de diez punto tres por diez a la nueve (12).

Se estima que ocurren más o menos 3.4×10^5 mutaciones por pares de bases por ciclo de replicación. El VIH posee un genoma con aproximadamente 10^4 pares de bases o nucleótidos (13) lo que resulta en unos 10^4 a 10^5 mutantes por cada base por día (12), o sea que diariamente ocurren múltiples mutaciones con capacidad de generar resistencia.

La mayoría de las mutaciones que aparecen espontáneamente son deletéreas para el virus, o son neutras cuando no generan cambio alguno en la proteína codificada por el gen respectivo. Ocasionalmente, sin embargo, una mutación puede codificar la sustitución de un aminoácido, que no es letal, sino que genera resistencia a un medicamento específico o a una clase de medicamentos (12). En presencia de ese fármaco la presión selectiva, induce reemplazo completo del virus silvestre por virus resistente al medicamento en 14 a 28 días (14) cuando éste se administra como un medicamento único (monoterapia). Este fenómeno está bien documentado con el medicamento lamivudina (3TC).

Mecanismos de resistencia a los antirretrovirales { 15,16}

Casi todas las mutaciones que confieren resistencia a los fármacos antirretrovirales son sustituciones de una sola base (mutaciones puntuales) que generan cambios en aminoácidos de la TR o de la proteasa viral.

Las mutaciones que generan resistencia al VIH se pueden clasificar en primarias o secundarias. Las mutaciones primarias alteran la adhesión del medicamento a su blanco y generalmente ocurren en el sitio activo de la enzima, lo que resulta en que se requiere una cantidad mayor del medicamento para poder inhibir la enzima. Con pocas excepciones estas mutaciones primarias disminuyen la aptitud biológica del virus, lo que hace que ellas no se diseminen en ausencia de la presión selectiva del medicamento.

Las mutaciones secundarias aumentan la resistencia compensando la pérdida de aptitud del virus generada por la mutación primaria. Usualmente estas mutaciones secundarias tienen poca importancia en el nivel de resistencia en ausencia de mutaciones primarias y por lo tanto no suelen observarse como cambios únicos.

Resistencia a los inhibidores de transcriptasa reversa nucleosidos (ITRN)

La resistencia a los ITRN se puede desarrollar ya sea por una mutación única o una acumulación seriada de mutaciones específicas. Con el uso de zidovudina (ZDV) como monoterapia, por ejemplo, lo primero que ocurre es una mutación en el codón 70, seguida por sustituciones en los codones 215 y 42 y por último en los codones 67 y 219. El mecanismo preciso por el cual

estas mutaciones causan resistencia no es muy claro. En contraste, altos niveles de resistencia a la lamivudina (3TC) aparecen rápidamente como resultado de una sola mutación en el codón 184 del gene de la Transcriptasa Reversa (TR). Esta mutación convierte una metionina (M) en valina (V) o en isoleucina (I) (M184V o M184I) y aparece en pocas semanas después de iniciar monoterapia con este medicamento. El mecanismo por el cual esta substitución causa resistencia es bien conocido, ya que ocurre en dominios altamente conservados dentro del sitio activo de la TR del VIH-1. La introducción de la mutación M184V en el gen de la TR del VIH-1 restaura la susceptibilidad al AZT en algunas cepas resistentes a dicho fármaco.

La resistencia a didanosina y zalcitabina (ddl y ddC) aparece más lentamente (seis a 12 meses de monoterapia) con la aparición de la mutación L74V. Para el d4T una valina (V) es sustituida por treonina (T) en el codon 75, lo cual confiere resistencia a este medicamento, sin embargo esta resistencia se ha demostrado *in vitro*, pero no *in vivo*. Combinaciones de M184V, K65R L74V se han aislado de mucho pacientes tempranamente tomando ABC. Recientemente dos sitios de mutaciones se han descrito para resistencia a todos los ITRN: Q151M y una inserción de bases que codifican dos residuos de serina alrededor del codon 69. Estas mutaciones son seleccionadas después de una terapia prolongada y confieren un amplio nivel de resistencia a estos medicamentos.

El término "TAMs" (mutaciones análogas de la imidita) es relativamente nuevo. TAMs incluye las mutaciones M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y y K219Q las cuales fueron inicialmente observadas en terapia con ZDV (17) Ahora se sabe que estas mutaciones también pueden presentarse para d4T (18) Tres o mas TAMs se asocian con una reducción importante en la sensibilidad a d4T El término "NAMs" (mutaciones análogas de los nucleosidos) estambren usado como los TAMs, puesto que estas mutaciones están asociadas con resistencia cruzada a todos los otros análogos nucleosidos con excepción del 3TC. Los detalles de todas las posibles resistencias para este grupo de medicamentos, se pueden ver en la [tabla 2](#).

TABLA 2

Mutaciones en la TR, seleccionadas por los ITRN (modificado de ANRS - AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138>, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001). Los números representan las posiciones de las mutaciones en la secuencia de la enzima, las letras los aminoácidos que cambian (el de la izquierda el viejo, el(os) de la derecha el(os) nuevo(s))

ITRN	Mutations
Zidovudina	T215 Y/F (esp. con otros TAMs*) 3 de las siguientes mutaciones: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)**
Stavudina	V75M/S/A/T T215Y/F (usualmente en combinación con otros TAMs*) 3 TAMs* Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)**
Abacavir	5 de las siguientes mutaciones M41L, D67N, L74V, M184V, L210W T215Y/F M184V+L74V+/-115F +/-K65R Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)**
Lamivudina	M184V/IT 69 SSX (inserción)**
Didanosina	L74V T215 Y/F ? 3 de las siguientes mutaciones: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (esp. with A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)** K65R (resistencia parcial) M184V (resistencia parcial)
Zalcitabina	T69D/N/S L74V Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)** K65R (resistencia parcial) M184V (resistencia parcial Mutaciones en la TR, seleccionadas por los ITRNN parcial)
Tenofovir DF	T 69 SSX (inserción)** 3 TAMs with M41L or L210W K65R (resistencia parcial)

*TAMs = mutaciones análogas de la timidina.

** T69 SSX en combinación con T215Y/F y otras TAMs producen a un alto grado de resistencia a todos los ITRN y al tenofovir

Resistencia a los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosidos (ITRNN)

Una única mutación puede conferir un alto grado de resistencia a uno o varios de los ITRNN. La mutación K103N que es relativamente frecuente puede disminuir 20 a 30 veces la susceptibilidad a todos los ITRNN disponibles (19), por lo tanto la presencia de esta mutación desaconsejaría el uso de todos ellos.

La presencia de la mutación V106A llega a incrementar 30 veces la resistencia a nevirapina (MVP) y en menor medida al efavirenz (EFV). Las mutaciones A98G, K101E y V108 producen un bajo grado de resistencia a todos los ITRNN. La resistencia intermedia a EFV y delavirdina (DLV) y de bajo grado a NVP resulta de la mutación L101I. La mutación Y181C/I causa un incremento de 30 veces resistencia a NVP y únicamente una respuesta temporal a EFV La mutación G190A está asociada con alto grado de resistencia a la NVP y una resistencia Intermedia a EFV y DLV. Las mutaciones G190S y Y188C/L/H son mutaciones que producen alto grado de resistencia a

NVP y EFV (20,21). En la [tabla 3](#) se puede observar la variedad de mutaciones que se presentan con este grupo de medicamentos.

TABLA 3

Mutaciones en la TR, seleccionadas por los ITRNN (modificado de ANRS - AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138> y Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001). Los números representan las posiciones de las mutaciones la secuencia de la enzima, las letras los aminoácidos que cambian (el de la izquierda el viejo, el(os) de la derecha el(os) nuevo(s)).

ITRNN	Mutaciones
Efavirens	L100I
	K101E
	K103N
	Y181C
	Y188L
	G190S/A
	P225H
	M230L
Nevirapina	A98G
	L100I
	K101E
	K103N
	V106A
	Y181C/I
	Y188C/H
	G190A/S
M230L	
Delavirdine	A98G
	L100I
	K101E
	K103N,T
	V106A
	Y181C
	Y188C/L
	M230L
P236L	

Resistencia a los inhibidores de proteasa (IP)

Se han detectado 42 mutaciones entre primarias y secundarias en 27 codones que se asocian a resistencia a los IP. Aunque la resistencia primaria es específica para cada uno de los IP, la acumulación de las secundarias tiende a generar resistencias cruzadas (22). La proteasa del VIH presenta un gran polimorfismo, por lo que la interpretación de las mutaciones en el gen de esta enzima es un gran reto debido a la diversidad de secuencias observadas en pacientes tratados por primera vez. EL detalle se puede observar en la [tabla 4](#).

TABLA 4			
Mutaciones en la proteasa seleccionadas por los IP (modificado de ANRS - AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002 http://hiv.net/link.php?id=138 y Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001) Los números representan posiciones de las mutaciones en la secuencia de la enzima, las letras los aminoácidos que cambian (el de la izquierda el viejo, el(los) de la derecha el(los) nuevo(s))			
Inhibidores de proteasa (IP)	Mutaciones relevantes*	primarias	Otras mutaciones asociadas con resistencia*
Indinavir	M46I/L L84V	V82A/F/S/T	V32I, F53L, I54V/L, L90M
Saquinavir	G48V L84V L90M		F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Nelfinavir	D30N L84V N88S/D L90M		M46I/L, G48V, F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Ritonavir	V82A/F/S/T L84V		V32I, M46I/L, I50V, F53L, I54V/L, L90M
Amprenavir	I50V (esp. con M46I, I47V)		L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, V82A/F/I/T/S, I84V, L90M
Lopinavir	6-8 de las siguientes mutaciones: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M		
Atazanavir Datos preliminares	I50L - frecuentemente en combinación con A71V -		I84V, N88S
Tipranavir Datos preliminares	3 de las siguientes mutaciones: L33I/F/V, V82T, I84V, L90M		

* Mutaciones secundarias en las posiciones 10, 20, 36, 63, 71, 77 y 93, las cuales se encuentran fuera del sitio activo, pueden incrementar resistencia en presencia de mutaciones primarias.

- El desarrollo de alto nivel de resistencia a indinavir y ritonavir requiere acumulación de múltiples mutaciones. La primera mutación que usualmente se detecta y que se presenta para ambos medicamentos es la sustitución de valina (V) en el codon 82 por alanina, treonina o fenilalanina (V82A/T/F). La resistencia al saquinavir en sus dos presentaciones (cápsulas duras y blandas) se asocia con mutaciones G48V y L90M en la proteasa del VIH-1, donde parece que la primera que emerge es la última. Adicionalmente en pacientes en quienes falla la terapia con saquinavir aparecen numerosas mutaciones. La resistencia a nelfinavir resulta en la selección de una única mutación en el codon 30, la cual es específica para este medicamento; tratamientos continuos con nelfinavir conducen a acumulaciones de mutaciones que son comunes a otros IP. Amprenavir selecciona mutaciones en el codon 50, únicas para este medicamento.

Pruebas de resistencia a los antirretrovirales

Hasta hace poco tiempo, la única forma de diagnosticar resistencia a los medicamentos

antirretrovirales era el seguimiento frecuente de la carga viral, el conteo de células CD4 y la evolución clínica. Un deterioro en cualquiera de estos parámetros en un paciente sometido a terapia antiviral es sugestivo de la aparición de resistencia, pero también puede significar falta de adherencia al tratamiento o disminución de los niveles sanguíneos de los fármacos por cualquier otra causa. Otra limitación de este sistema de detección de resistencia es que no permite diferenciar a cual o cuales de los varios medicamentos se ha presentado la resistencia.

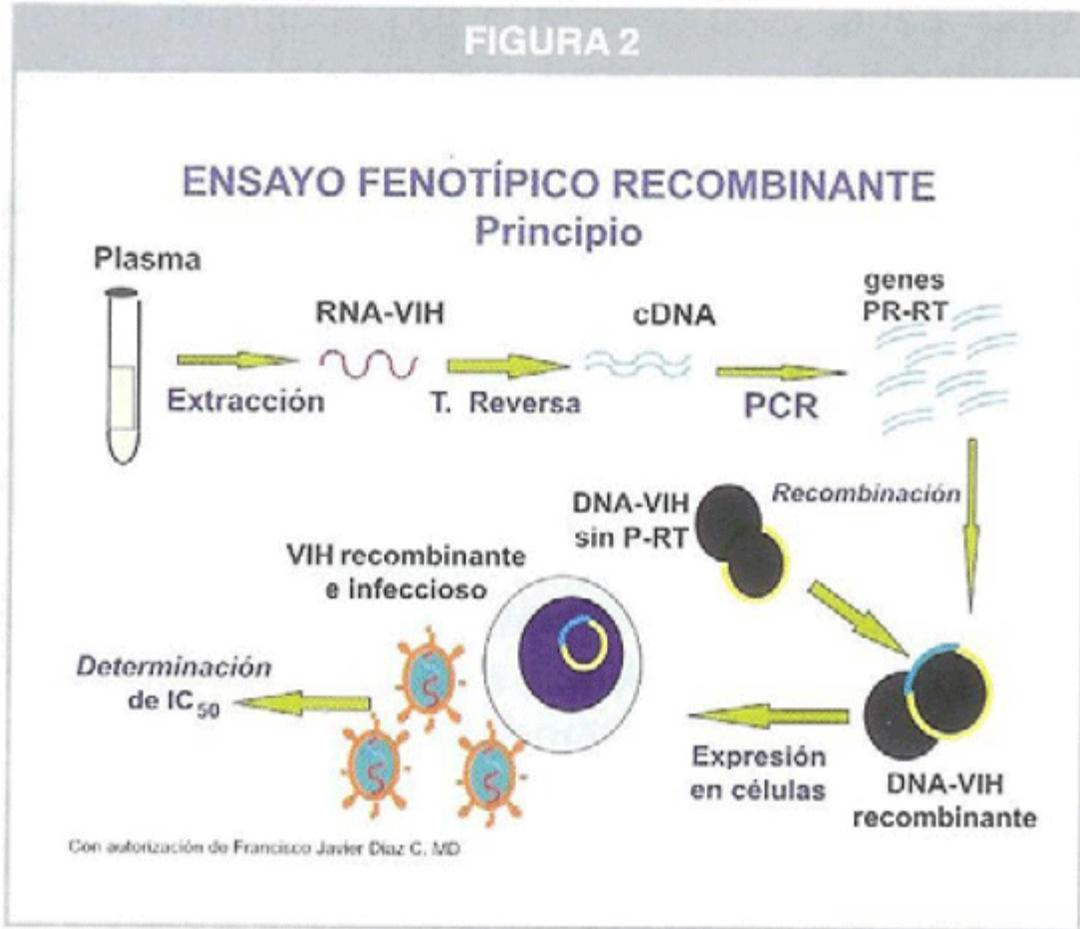
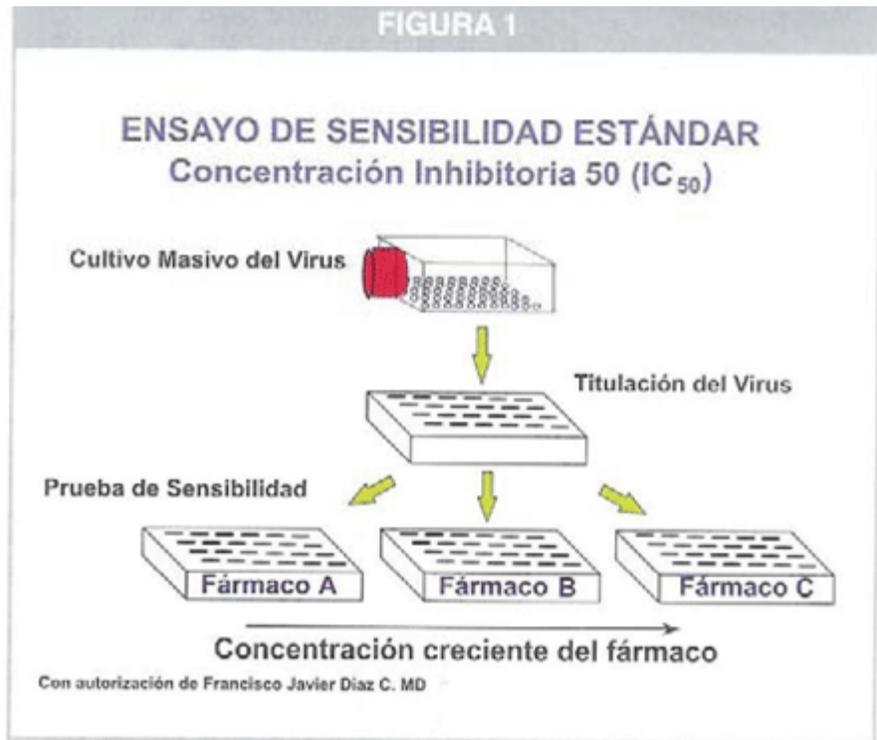
Hoy en día la resistencia del VIH a los medicamentos puede detectarse por una variedad de métodos los cuales evalúan el fenotipo o el genotipo del virus infectante. Las pruebas genotípicas detectan mutaciones específicas en regiones bien definidas de la secuencia de nucleótidos dentro de los genes de la TR y la proteasa de las cuales se sabe que confieren resistencia a los medicamentos antirretrovirales. Las fenotípicas determinan la cantidad de medicamento necesario para inhibir la replicación del VIH in *Vitro*. (1, 15, ,23)

Ambas pruebas, genotípicas y fenotípicas, detectan únicamente las variantes predominantes en la población de virus circulantes. Mutantes que se encuentren presentes en menos del 30% dentro de la población viral de un individuo, son menos probables o imposibles de detectar, siendo esta la mayor limitante actual de las pruebas de resistencia. Ellas son un complemento mas que un sustituto de la apreciación clínica, la carga viral y el conloo de células CD4.

Aunque no es motivo de esta corta revisión hacer una detallada explicación de todas las pruebas de resistencia que existen actualmente, si se mencionará el fundamento de las más comunes y disponibles comercialmente.

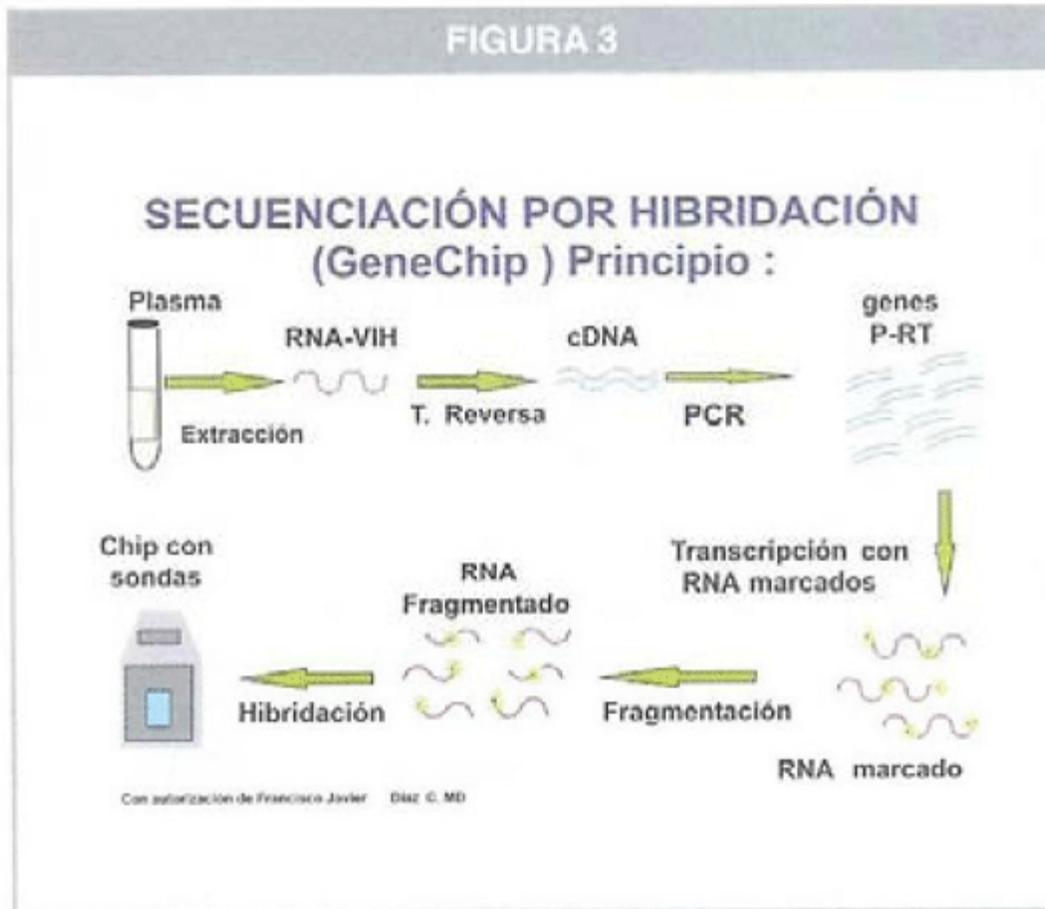
Pruebas fenotípicas

Las pruebas de fenotipificación directamente miden la cantidad de medicamento que se requiere para inhibir o suprimir la replicación del virus in *vitro*. Las diferentes pruebas de tenotipiticación que existen, difieren en la forma de preparar el virus, el tipo de cultivo celular usado (línea celular), y el significado del crecimiento viral. En estas pruebas la sensibilidad de la cepa al fármaco se expresa como la concentración Inhibitoria del 50% o del 90% (CI⁵⁰ o O₉₀) y son análogas a las pruebas de concentración inhibitoria mínima usadas para detectar resistencia a los antibióticos Sin embargo, estos métodos en su forma clásica ([figura 1](#)) están plagados de múltiples dificultades originadas en la distinta capacidad de crecimiento de las cepas de VIH en diferentes tipos de cultivo celular. Por tal razón en los métodos de fenotipificación usados actualmente se genera un virus recombinante introduciendo el gen de la TR y o de la proteasa obtenido del virus circulante en el paciente dentro de una cepa de VIH de crecimiento conocido. Estas pruebas, aunque complejas en su naturaleza, se han estandarizado a un nivel en el cual se pueden realizar en laboratorios de mediana complejidad. PhenoSense HIV assayá y Antívirogramá son dos marcas comercialmente obtenibles de este tipo de pruebas cuyo fundamento se observa en la [figura 2](#), No obstante su estandarización siguen siendo un método difícil que toma de dos a tres semanas para producir un resultado.



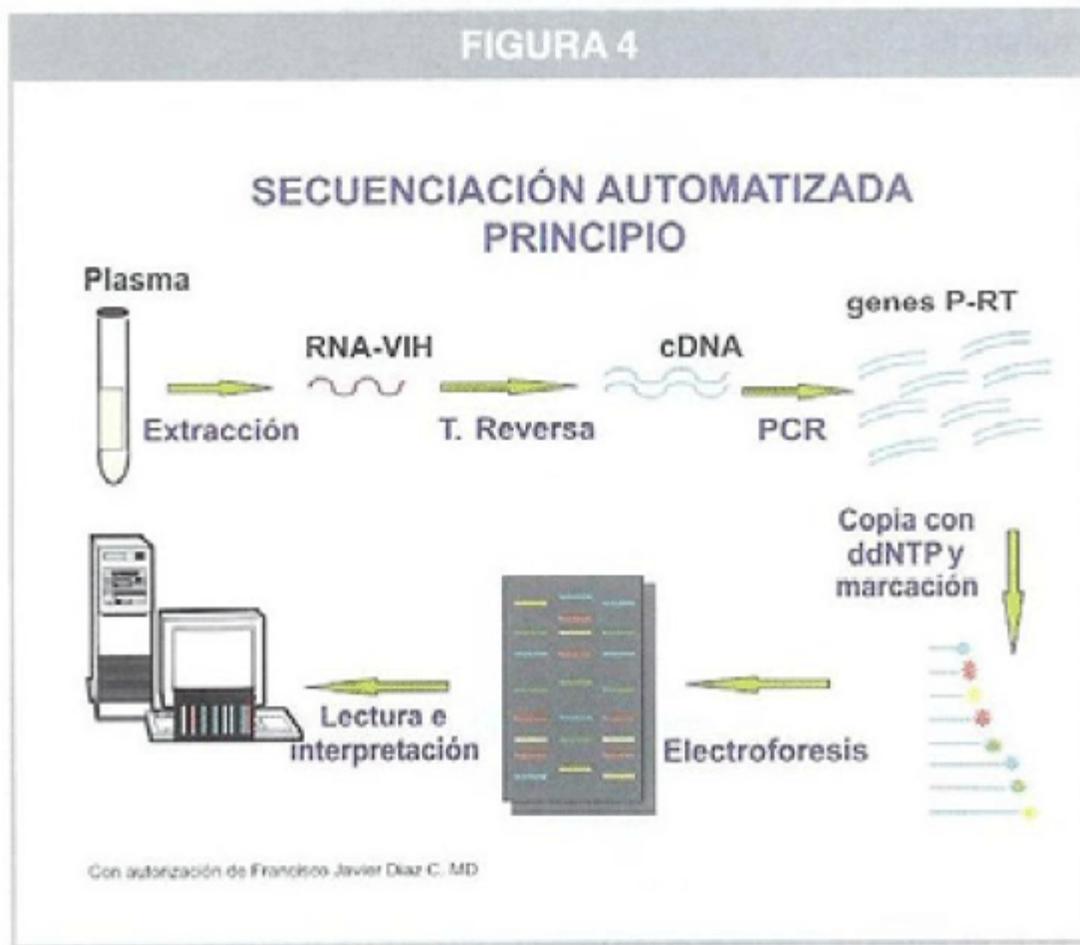
Pruebas genotípicas

Las pruebas de genotipificación generalmente emplean dos pasos para el procedimiento: 1. Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de los genes de la TR y la proteasa y 2. Detección de mutaciones en dichas secuencias. La metodología de detección de mutaciones diferencia las tres formas más comunes de ensayos de genotipificación actualmente disponibles: hibridación reversa, tecnología de "chips" y secuenciación directa. Existen pruebas comerciales disponibles para cada una de los métodos anteriores que se describen a continuación.



1, El ensayo llamado "prueba de sondas en línea" (Line-Probe Assay), conocido comercialmente como LiPA HIV-RT® se basa en hibridación reversa de fragmentos de RCP biotinilado, derivado de partes relevantes del genoma del VIH-1, con sondas cortas de oligonucleótidos inmovilizados como bandas paralelas en tirillas de membranas. Estas sondas de oligonucleótidos inmovilizadas contienen cambios únicos en las bases de los genes de la TR y la proteasa del VIH-1 que se sabe que confieren resistencia fenotípica a medicamentos antirretrovirales específicos. La cantidad de mutaciones que se pueden detectar por esta es limitada al número de sondas (bandas) en las tirillas (15,23).

2. El sistema VIH GeneChip" también se basa en hibridación de las secuencias del paciente con una serie de sondas impresas en una lámina de silicón de oro para la genotipificación, puesto que identifica no sólo mutaciones puntuales, sino también deleciones e inserciones. El fundamento de esta técnica se puede observar en la [figura 4](#). (15,23)



Existen estuches comerciales para secuenciación como el sistema TrueGene™1 OpenGene™ que permiten realizar la prueba en forma automatizada (24). Esta prueba ya está aprobada por la agencia de medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y es la única que se encuentra disponible hoy en día en Colombia

Condiciones para tomar la muestra de sangre para pruebas de genotipificación

Se debe usar un tubo con EDTA o citrato ácido-dextrosa (ACD) como anticoagulantes. La sangre debe ser centrifugada y el plasma se debe separar y congelar en las primeras seis horas de tomada la muestra. El paciente debe estar en ayunas y tener más de 1000 copias/ml_ en la prueba de carga viral. Se recomienda transportar esta muestra siguiendo las precauciones estándar Para largas distancias se debe utilizar hielo seco. (15)

Recomendaciones para el uso de pruebas de resistencia a los artirretrovirales

Las pruebas de resistencia se recomiendan como una guía para la elección de un nuevo esquema para pacientes en quienes el tratamiento ha fallado y optimizar el número de medicamentos activos en el nuevo esquema. Las pruebas de resistencia deben ordenarse idealmente cuando el efecto selectivo del medicamento está aún presente, para minimizar el chance de error en poblaciones minoritarias que se pudieran expresar como dominantes. Las pruebas de resistencia también se recomiendan en mujeres en embarazo infectadas con VIH-1 para optimizar el tratamiento materno y la profilaxis del neonato (16).

El panel de expertos recomienda que las pruebas de resistencia se deben considerar en pacientes no expuestos a medicamentos quienes tienen Infección documentada, lo que permitiría la detección de transmisión de cepas resistentes. Los resultados de estas pruebas en esta situación en especial son difíciles de interpretar, puesto que las sepas resistentes adquiridas inicialmente puede ser población minoritaria después de años de replicación viral sin el efecto

selectivo de los medicamentos (3,16). Las pruebas de resistencia tienen más peso en pacientes con infección aguda por VIH-1 para detectar transmisión de virus resistentes a los medicamentos para poder modificar la terapia y de esta forma optimizarla respuesta virológica y la respuesta inmune en ellos (3,16) [tabla 5](#) . Es importante no retardar el inicio de la terapia esperando los resultados de las pruebas de resistencia.

TABLA 5	
Recomendaciones para solicitar pruebas de resistencia a los medicamentos antirretrovirales. (Tomado de referencia 3)	
Recomendación clínica	Utilidad
Recomendación indicada Falla virológica durante TAAE	Determina la resistencia a los medicamentos fallidos y maximiza el número de medicamentos activos en el nuevo esquema
Supresión subóptima de la carga viral después de iniciar la terapia antirretroviral	Determinar el papel de resistencia y maximizar el número de medicamentos activos en el nuevo esquema
Considerar prueba de resistencia paciente con infección aguda	Determina si se transmitió un virus resistente y cambiar el esquema propuesto
Prueba no recomendada en infección crónica antes de iniciar la terapia	Incierta la prevalencia de virus resistente, las pruebas actuales pueden no detectar especies menores resistentes
Después de discontinuar los medicamentos	Las mutaciones de resistencia a los medicamentos pueden llegar a estar en especies menores en ausencia de la presión selectiva de los medicamentos y las pruebas actuales pueden no detectar especies menores resistentes
Pacientes con menos de 1000 copias/mL	Las pruebas de resistencia no se pueden por el bajo número de copias

Referencias

1. Smith TF. Susceptibility testing. Infectious Disease Clinics of North América. 2001; 15:1263-1295.
2. Kartsonis NA, D'Aquila RT. Clinical monitoring of HIV-1 infections in the era of antiretroviral resistance testing. Infectious Disease Clinics of North América. 2000; 14: 879-899.
3. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, et al. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-Infected adults and adolescents: The panel on clinical practice for HIV, Annals of Internal Med. 2002; 137: 5 (part 2)
4. Baxter JD, Mayers DJ, Wentworth DN et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing therapy. AIDS. 2000;14: F83-93.
5. Boden D, Hurley A,Zhang L, et al. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. JAMA 1999; 282:1135-41.
6. Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT. et al. Heduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infectan. JAMA 1999; 282:1142-9.
7. Unated Kingdom Collavorative group on Monitoring the transmission of HIV Drug Rasistance, Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom, Br. Med. J. 2001; 322:1087-88.
8. Simón VJ, Vanderhoeven A, Hurfey R, Ramratnam D, Boden M, et al. Prevalence of

- drug-resistant HIV-1 variants in newly infected individuals during 1999-2000. In 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, III. 2001.
9. Shafer RW. Genotypic Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance. Clin. Microbiol. Rev. 2002; 15:247-277.
 10. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: Consensus statement. JAMA 1998; 279:1984-91.
 11. Imnia Abeveridge A, Genn W, et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 -resistant to nevirapine and zidovudine. J. Infect. Dis 1997; 175:1502-5.
 12. Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*; Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Science. 1995; 267:433
 13. Perelson AS, Essum Neuman AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics *in vivo*; virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996; 271:1582-6.
 14. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature. 1995; 373:11.
 15. Wilson JW, Bean P. Drug Resistance. A Physician's Primer to Antiretroviral Drug Resistance Testing in: The Aids Reader. August 2000.
 16. Hanna GJ, D'Aquila RT. Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. CID. 2002; 32:774-82.
 17. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science. 1989; 246 (4943): 1155-3.
 18. Lovadey C, Deveroux H, Huokett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patients population. AIDS. 1999; 13 (5): 627-3.
 19. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KT et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(4): 920-8.
 20. Demeter LM, Shafer RW, Meehan PM, et al. Delavirdine susceptibilities and associated reverse transcriptase mutations in human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients in a phase III trial of delavirdine monotherapy (ACTG 260). Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44:794-707
 21. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V et al. Mechanisms of resistance to antiretroviral drugs - clinical implications. AIDS Rev. 2002; 4 (2): 64-82
 22. Cohen SJ, Wensing AM, Kovacs C et al. Mechanisms underlying transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA in patients on HAART. Antiviral ther. 2000; 5 (suppl 3): 107
 23. Díaz FJ. Medición de carga viral y detección de resistencia viral: pruebas de apoyo en el tratamiento de la infección VIH. Tópicos de Infectología. 1999:125-134
 24. Durant J, Clevenbengh P, Halfon P et al. Drug resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. Lancet, 1999; 353:2195-2199
 25. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM et al. Vigorous HIV-1 specific CD4 T cell responses associated with control of viremia. Science. 1997; 276:1447-50
 26. Estrada S. Terapia antiviral. En: Restrepo A, Robledo J, Loiderman E, et al: Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas. 3a. ed. CIB. Medellín. 2003. 48-69

© 2011 *Asociación Colombiana de Infectología.*

Calle 118 No. 15-24 Oficina 503, Bogotá, D. C., Colombia
Teléfono 215 3714 y 215 3517

 e-Mail
acin@etb.net.co