

Evolución de las mutaciones de resistencia del VIH en el centro de referencia de Valme

Sr. Editor: La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)¹, ha significado una importante disminución de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección del VIH-1. A pesar de la disponibilidad de una amplia variedad de fármacos antirretrovirales en un número importante de pacientes se observa una disminución paulatina de la eficacia debido a la aparición de mutaciones de resistencia.

La terapia combinada puede forzar la adquisición de mutaciones distintas a las observadas en monoterapia condicionando multiresistencias a todos los análogos de nucleósidos, no análogos y a los inhibidores de la proteasa. Revisamos la situación actual de la evolución de las mutaciones de resistencias del VIH frente a los antirretrovirales en pacientes en TARGA y fracaso virológico definiendo como tal la no obtención de carga viral (CV) indetectable tras 4-6 meses de un tratamiento de alta eficacia, o la reaparición de CV detectable en pacientes en los que, bajo tratamiento, se había conseguido CV indetectable, de nuestro centro de referencia durante los años 2002-2004. Analizamos las posibles relaciones de las mutaciones encontradas con el incremento o la disminución del uso de nuevos fármacos y cambios en los tratamientos antirretrovirales².

Se han estudiado 628 genotipos que corresponden a 624 pacientes VIH (en 4 de ellos se realizaron dos genotipos por 2.º y 3.º fracaso) de nuestra área de referencia Hospital Universitario Valme y Hospital Osuna (Sevilla), Hospital Jerez y Hospital Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Juan Ramón Jiménez y Hospital Infanta Elena (Huelva).

El genotipado lo realizamos mediante la técnica de secuenciación directa utilizando Trugene HIV-1 genotyping kit (Bayer), para determinar las mutaciones de resistencia frente a la retrotranscriptasa (RT) y a la proteasa (PRT). La recogida de datos se ha realizado mediante el sistema informático COKOS y el análisis de los resultados mediante el programa estadístico SSPS (versión 11,5. 2003, Statistical Product and Service Solutions Ibérica S.L.U., Madrid, Spain).

Las mutaciones más frecuentes en la retrotranscriptasa (M41L, K103N, I184V, T215Y) y en la proteasa (L10I, L63P, A71V, L90M) se mantienen a lo largo de los 3 años estudiados y coinciden con los datos publicados en el últi-

mo estudio de vigilancia de resistencias a antirretrovirales realizado a nivel nacional (ERASE-3)². Hemos observado en la RT un incremento importante en la mutación K65R (0,5-2,6%) asociada al gen de la transcriptasa reversa y seleccionada *in vitro* por tenofovir (TDF), didanosina (ddI) y abacavir (ABC) que tiene un papel importante en la multiresistencia frente a fármacos análogos de nucleósidos, salvo los análogos de timidina (AZT y d4T). En las mutaciones universales asociadas a la proteasa (UPAM), observamos una disminución en las mutaciones I84V (4,6-2,6%) y V82A (4,8-3,2%) y no detectamos cambios significativos en las mutaciones L33F y L90M.

Revisando el uso de los distintos fármacos utilizados a lo largo de este período se observa un incremento del uso de TDF (0,2-17,5%) y efavirenz (EFV) (69,8-77,5%) frente a una disminución del uso de indinavir (INV) (1,6-1,1%), ritonavir (RTV) (23,5-0%), estavudina (d4T) (32,1-14,9%) y nevirapina (NVP) (30,2-22,5%). Hemos visto que existe una correlación significativa entre el incremento en la utilización del TDF y el aumento de la aparición de la K65R ($p < 0,0005$). El TDF formaba parte del tratamiento previo en el 87,5% de los pacientes en que se detectó dicha mutación, de éstos en el 58,3% de los casos unido al ddI (41,7% más NNRTI y 16,6% más un IP). En el 12,5% de los casos restantes se incluyó ddI (2 casos con d4T y 1 con ABC). Siendo por tanto la combinación TDF + ddI + NNRTI la que presentó un mayor riesgo de fracaso virológico por aparición de la mutación K65R. Igualmente encontramos una correlación significativa entre la disminución en el uso de IDV y RTV y el descenso de las mutaciones I84V y V82A.

En conclusión, en la cohorte de pacientes que hemos estudiado el aumento del uso del TDF y la disminución del IDV y RTV en los esquemas de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso virológico durante los últimos 3 años, se ha correspondido con un cambio en las mutaciones específicas relacionadas con los mismos.

M.^a Carmen Nogales, Carmen Castro
y Estrella Martín-Mazuelos
Servicio de Microbiología y Parasitología.
Hospital Universitario de Valme.
Sevilla. España.

Bibliografía

1. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacien-

tes adultos infectados por el VIH (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22: 564-642.

2. Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Ferrer E, Rubio A, Clotet B, et al. Changes in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drug in Spain. *AIDS*. 2001;15:1894-6.
3. Jonson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: Fall 2005. *Top HIV Med*. 2005;13:125-31.
4. Gianotti N, Seminari E, Fusetti G, Salpietro S, Boeri E, Lazzarin A, et al. Impact of a treatment including tenofovir plus didanosina of the selection of the K65R mutation in highly drug-experienced HIV-infected patients. *AIDS*. 2004;18:2205-8.
5. Palacios R, Viciano I, López-Ruiz A, Rivero A, Ríos MJ, García F, et al, and members of the Kaser Group. A case-control study of HIV patients with the K65R mutation in the reverse transcriptase gene with virological failure. *AIDS*. 2005;19:1928-9.