

Influencia de las pruebas de resistencias a antirretrovirales sobre la efectividad del tratamiento en pacientes con infección por VIH y fracaso virológico

A. Gamero Martín-Granizo, C. Martínez Roca, L. Margusino Framiñán, I. Martín Herranz

Servicio de Farmacia. CHU Juan Canalejo. Sergas. La Coruña

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo es conocer la influencia de los test de resistencias a antirretrovirales sobre la negativización del VIH (< 400 copias/ml) en pacientes con fracaso virológico que requieren un cambio de tratamiento antirretroviral.

Método: Estudio observacional retrospectivo de cohortes en pacientes adultos. Se definieron 2 grupos: casos (grupo A) en el que la prescripción de antirretrovirales se basó en test de resistencia y controles (grupo B) en los que no se realizó dicho test. Cada grupo se dividió en dos subgrupos según fuese el primer cambio de tratamiento (A1 y B1) o sucesivos (A2 y B2). La variable principal se definió como la proporción de pacientes con carga viral negativa (< 400 copias/ml) al tercer mes de tratamiento; variables secundarias fueron la proporción de pacientes con carga viral negativa (< 400 copias/ml) al sexto mes y la variación media del nivel de CD4 al tercer y sexto mes de dicho cambio.

Resultados: Se incluyó un total de 152 pacientes en el estudio, 59 del grupo de casos y 93 del de controles. No se encontraron diferencias en el estadio de la enfermedad en el momento del cambio del tratamiento. Un 59,3% de los pacientes del grupo A y un 47,3% de los pacientes del grupo B negativizaron la carga viral VIH al tercer mes, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa ($p = 0,149$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias.

Conclusiones: La utilización de las pruebas de resistencia a antirretrovirales permitió una mayor efectividad en la respuesta al tratamiento antirretroviral seleccionado en el grupo a estudio, si bien no se obtuvieron diferencias significativas en comparación con el grupo de pacientes en los que no se realizaron dichas pruebas.

Gamero Martín-Granizo A, Martínez Roca C, Margusino Framiñán L, Martín Herranz I. Influencia de las pruebas de resistencias a antirretrovirales sobre la efectividad del tratamiento en pacientes con infección por VIH y fracaso virológico. *Farm Hosp* 2006; 31: 23-29.

Recibido: 04-04-2006
Aceptado: 09-10-2006

Correspondencia: L. Margusino Framiñán. Servicio de Farmacia. CHU Juan Canalejo. As Xubias, 84. 15006 La Coruña. Fax: 981 178 078. e-mail: luis_margusino@canalejo.org.

Palabras clave: Resistencia a fármacos. Viral. Tests de resistencias a antirretrovirales. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Agentes anti-VIH. VIH.

Summary

Objective: The objective of this study is to determine the influence of antiretroviral-resistance tests on the suppression of HIV (< 400 copies/mL) in patients with virological failure who require an alternative antiretroviral treatment.

Method: A retrospective observational study on cohorts of adult patients. Two groups were defined: cases in which the prescription of antiretrovirals was based on resistance tests (group A), and controls in which no such test was performed (group B). Each group was divided into two sub-groups according to the number of changes in treatment: first treatment change (A1 and B1); a subsequent change (A2 and B2). The main variable was defined as the proportion of patients with negative viral load (< 400 copies/mL) at the third month of treatment; secondary variables were the proportion of patients with negative viral load at the sixth month and an average variation in the CD4 level at the third and sixth months after this change.

Results: A total of 152 patients were included in this study, 59 in group A and 93 in group B (control). No differences were found in the stage of the disease at the time of administering an alternative treatment. 59.3% of the patients in group A and 47.3% of the patients in group B had suppressed the HIV viral load at the third month, although this difference was not statistically significant ($p = 0.149$). No statistically significant differences were found in the secondary variables.

Conclusions: The use of antiretroviral-resistance tests increased effectiveness in the response to the selected antiretroviral treatment in the study group, although we did not obtain significant differences for the group of patients in which these tests were not performed.

Key words: Drug resistance. Viral. Microbial sensitivity tests. Acquired immunodeficiency syndrome. Anti-HIV agents. HIV.

INTRODUCCIÓN

Los objetivos del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son la supresión máxima y prolongada de la carga viral, la reconstitución del sistema inmunológico, la reducción de morbilidad y mortalidad relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y, finalmente mejorar la calidad de vida. La consecución de estos objetivos debe basarse en una estrategia terapéutica que incluya¹:

- Adecuada selección del régimen terapéutico inicial, con el objetivo de suprimir totalmente el virus con el desarrollo de los mínimos efectos adversos.

- La conservación de opciones terapéuticas futuras, ya que múltiples cambios en el tratamiento antirretroviral debidos a fallos virológicos derivados de la emergencia de resistencias virales o de la mala adherencia al régimen terapéutico seleccionado puede agotar rápidamente las opciones futuras de tratamiento.

- Realizar pruebas de resistencias a antirretrovirales antes de iniciar el tratamiento, dado que algunos estudios sugieren el incremento de la prevalencia de resistencia a antirretrovirales hasta el 6-16% en pacientes *naïve*.

- Secuenciación de los medicamentos antirretrovirales en su utilización como terapia inicial y de rescate, con el objetivo de disponer de al menos 2 clases de medicamentos para su utilización posterior y disminuir o retrasar potencialmente ciertos efectos adversos específicos de cada una de ellas.

- Mejorar la adherencia al tratamiento; la supresión viral, la reducción de las tasas de resistencia y el incremento de la supervivencia de pacientes con sida se encuentran correlacionados con altas tasas de adherencia al tratamiento. Sin embargo diversos factores pueden reducir altas tasas de cumplimiento terapéutico y limitar la eficacia y seguridad del régimen antirretroviral seleccionado: desarrollo de efectos adversos de un tratamiento que es de duración indefinida, la complejidad de los distintos regímenes terapéuticos, las interacciones farmacológicas, el gran número de unidades de dosificación que en algunos casos deben administrarse al día y ciertos factores psicosociales asociados al paciente VIH como la historia previa de adicción a drogas de uso parenteral, depresión o falta de apoyo social.

La generación de resistencias del VIH a medicamentos antirretrovirales es un mecanismo evolutivo de adaptación (basado en una alta tasa de error de las enzimas implicadas en la replicación viral, plasticidad de las proteínas virales y elevada cinética de replicación viral en el organismo infectado), que conlleva una drástica disminución de la efectividad del tratamiento. La utilización de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de esta infección genera una presión selectiva, que provoca una disminución de la replicación viral y la generación de virus resistentes a los medicamentos utilizados caracterizados por cambios en las enzimas diana de estos medica-

mentos, la proteasa y la transcriptasa inversa.

En este contexto se han desarrollado durante los últimos años los denominados test de resistencia antirretrovirales genotípicos o fenotípicos (TRA) que son métodos de laboratorio que caracterizan las resistencias que ha generado el VIH:

- Los tests genotípicos analizan secuencias específicas del genotipo del VIH para detectar mutaciones que le confieran resistencia a determinados medicamentos antirretrovirales. Entre sus ventajas cabe destacar que son métodos rápidos y sencillos, disponibles en muchos laboratorios y que proporcionan información completa sobre la secuencia de la región analizada. Entre sus inconvenientes se encuentran su difícil interpretación en caso de genotipos complejos, la posibilidad de falsos negativos cuando la secuencia viral presenta polimorfismos en cordones adyacentes y la limitación en la información acerca de interacciones entre mutaciones o sobre resistencias cruzadas.

- Los tests fenotípicos definen si una cepa del VIH es sensible o resistente a un determinado medicamento antirretroviral, en función de su capacidad de replicación ante distintas concentraciones del medicamento *in vitro*. Presentan las ventajas de proporcionar una información directa sobre la sensibilidad del VIH a distintos antirretrovirales y también acerca de las resistencias cruzadas, pero presentan los inconvenientes de su complejidad (que deriva en la demora en la obtención de resultados), baja disponibilidad asistencial y elevado coste.

Distintos estudios han evaluado la utilización de los TRA en la selección del tratamiento antirretroviral²⁻⁸. Los resultados de estos estudios han derivado en que los TRA sean considerados actualmente un procedimiento básico en el seguimiento terapéutico de los pacientes VIH, y se encuentren incluidos en las guías de tratamiento antirretroviral de referencia como de máxima utilidad en determinadas situaciones clínicas (primoinfección, fracaso terapéutico o pacientes embarazadas)^{1,9-12}.

Sin embargo a lo largo de estos últimos años han surgido dudas con respecto a la utilidad real de los TRA en la práctica clínica asistencial^{13,14}, derivadas de una inadecuada selección de pacientes candidatos a la realización de esta prueba analítica (actualmente recomendada en pacientes con una carga viral VIH superior a 1.000 copias/ml, con un alto cumplimiento terapéutico si se encuentran a tratamiento antirretroviral y en seis situaciones clínicas: primoinfección, pacientes *naïve* en estado de infección crónica, fracaso terapéutico, mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y profilaxis post-exposición), el momento de la toma de muestra, la selección del método más adecuado en cada caso, la fiabilidad del fenotipo virtual o la interpretación del resultado por parte de los médicos que realizan el seguimiento de pacientes VIH.

El objetivo de este trabajo es determinar si la selección del tratamiento antirretroviral, en pacientes con

fracaso virológico que requieren un cambio de tratamiento, guiada con los resultados de un test de resistencia a antirretrovirales permite una mayor supresión de la carga viral del VIH, en los pacientes de nuestro hospital.

MÉTODO

Ámbito

En el CHU Juan Canalejo se creó en el año 2002 un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a Dirección Médica, Unidad de Inmunodeficiencias del Servicio de Medicina Interna, Unidad de Virología del Servicio de Microbiología y Servicio de Farmacia, para protocolizar la utilización de los TRA en la selección del tratamiento antirretroviral. El protocolo (realizado en base a las guías de utilización de TRA de la Comunidad Autónoma de Galicia)¹⁵ establece las indicaciones de los TRA (fracaso virológico en pacientes pretratados, embarazo y neonatos), y el circuito de trabajo y coordinación entre las diferentes unidades, que estableció como responsabilidades del servicio de farmacia:

—Informar sobre la historia farmacoterapéutica previa: desde el servicio de farmacia se remite al virólogo del laboratorio de microbiología responsable de la realización del test de resistencia a antirretrovirales, la historia farmacoterapéutica de los pacientes VIH.

—Comunicar la adherencia al tratamiento: semanalmente, el servicio de farmacia comunica a los médicos responsables del seguimiento de los pacientes VIH el cumplimiento terapéutico de aquellos pacientes a tratamiento antirretroviral a los cuales se ha solicitado la realización de un test de resistencias, analizando conjuntamente la asistencia de la cita previa en el servicio de farmacia para la recogida de medicamentos, la fecha de dispensación de medicamentos, la cantidad de medicamento dispensada y el periodo de dispensación.

—Comprobar la adecuada toma de muestra en función de los tiempos indicados: ya que, en el caso de que el test de resistencias se solicite para un cambio del tratamiento antirretroviral ante un fracaso virológico, dicha muestra únicamente es válida si el paciente se encuentra actualmente a tratamiento antirretroviral.

—Valorar la indicación de los TRA, en base al criterio de selección de pacientes del protocolo previamente consensuado.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional de cohortes mediante la revisión retrospectiva de todos los pacientes que habían experimentado un cambio de tratamiento motivado por falta de respuesta al TARGA, durante un periodo de 5 años

(2000-2004). La fuente de datos fue el registro de pacientes externos de la consulta de atención farmacéutica al paciente ambulante del servicio de farmacia.

Se definieron dos grupos a estudio:

—*Grupo de casos (grupo A)*: pacientes en cuyo plasma se determinó la carga viral y se realizó un test de resistencias a antirretrovirales en el laboratorio de virología del servicio de microbiología.

—*Grupo control (grupo B)*: pacientes en los que únicamente se realizó la medida de la carga viral plasmática del VIH pero no un TRA (seleccionados durante el periodo anterior a la instauración de las pruebas de resistencia a antirretrovirales en nuestro hospital).

Cada uno de estos grupos se subdividió en dos subgrupos en función del cambio de tratamiento antirretroviral: primer cambio desde el inicio del TARGA (subgrupos A1 y B1) o segundo o sucesivos cambios desde el inicio del TARGA (subgrupos A2 y B2).

Selección de pacientes

Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años, con infección documentada de VIH-1, con tratamiento antirretroviral de alta eficacia (definido por la utilización de al menos tres medicamentos antirretrovirales en combinaciones basadas en inhibidores de proteasas, no análogos a nucleósidos o tres análogos si uno de ellos era abacavir), que hayan experimentado al menos 1 cambio del mismo motivado por fallo virológico a un tratamiento previo de una duración superior a 8 semanas, y que tras este cambio hayan estado a tratamiento al menos durante 6 meses con una adhesión al tratamiento del 100% (se eliminaron aquellos pacientes en los que las unidades de dosificación del medicamento dispensado no cubre el 100% de las administraciones durante el periodo analizado).

Variables de respuesta

Las variables de respuesta se correlacionan con la supresión de la carga viral plasmática del VIH y la recuperación de la función inmunológica. La variable principal se definió como la proporción de pacientes con carga viral negativa VIH (< 400 copias/ml) al tercer mes del cambio de tratamiento. Las variables secundarias incluyen la proporción de pacientes con carga viral negativa VIH (< 400 copias/ml) al sexto mes del cambio de tratamiento y la variación media del nivel de CD4 al tercer mes y sexto mes de dicho cambio, respecto al valor del momento del cambio de tratamiento antirretroviral.

La selección de estas variables en cuanto a valor y tiempo se basó en la definición de los objetivos de tratamiento y en la definición primer y sucesivo fallo virológico de la *European AIDS Clinical Society*¹⁶.

Determinación de la carga viral plasmática

La detección de anticuerpos frente a VIH-1 y VIH-2 se realizó por quimioluminiscencia (Ortho) y el test confirmatorio mediante Inmunoblot® (Innogenetecs). La carga viral plasmática se realizó por PCR a tiempo real (Roche Lab).

Test de resistencias a antirretrovirales

La detección de resistencias se realizó por secuenciación de los genes de la proteasa y la retrotranscriptasa con el sistema Trugene HIV-1 Genotyping System® (Bayer Lab). La interpretación del resultado del TRA y la selección del tratamiento antirretroviral posterior se realizaron por el mismo médico que solicitó el TRA, sin la

ayuda de un comité de expertos en la valoración de las resistencias genotípicas y/o fenotípicas identificadas.

Estudio estadístico

Se realizó un análisis estadístico de los datos mediante comparación de proporciones por el método Chi cuadrado y de comparación de medias para datos independientes mediante el t de Student para distribuciones normales y de Mann-Whitney para distribuciones no normales.

RESULTADOS

El número total de pacientes que durante el periodo de estudio han experimentado un cambio del TARGA debido a

Tabla I. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

	A1 (n = 10)	B1 (n = 24)	A2 (n = 49)	B2 (n = 69)	A (n = 59)	B (n = 93)
Edad (años)						
Media $\pm$ DE	42,1 $\pm$ 11,8	28,9 $\pm$ 10,7	39,6 $\pm$ 7,2	37,5 $\pm$ 7,7	40 $\pm$ 8,1	37,9 $\pm$ 8,53
Mediana (rango intercuartil)	39,5 (35,5-45,5)	39,5 (32-40,25)	39 (35-45)	36 (32-42)	39 (35-45)	36 (32-41)
	p = 0,304	p = 0,145	p = 0,129			
Sexo (%)						
Hombres	90%	75%	61,2%	69,6%	66,1%	71%
Mujeres	10%	25%	38,8%	30,4%	33,9%	29%
	p = 0,603	p = 0,345	p = 0,527			
CVP						
Media $\pm$ DE	4,26 $\pm$ 0,73	4,60 $\pm$ 0,93	4,37 $\pm$ 0,76	4,47 $\pm$ 0,83	4,35 $\pm$ 0,75	4,5 $\pm$ 0,85
Mediana (rango intercuartil)	4,25 (3,7-4,8)	4,79 (3,93-5,19)	4,4 (4,1-4,7)	4,52 (4,2-4,99)	4,4 (3,9-4,8)	4,69 (4,1-5)
	p = 0,223	p = 0,216	p = 0,269			
CD4+ (cel/ml)						
Media $\pm$ DE	335,1 $\pm$ 178,5	260,8 $\pm$ 203,2	327,1 $\pm$ 216,8	292,7 $\pm$ 209,6	328,4 $\pm$ 209,4	284,5 $\pm$ 207,4
Mediana (rango intercuartil)	288,5 (191,8-476)	226,5 (126-316)	301 (204-412)	259 (117-419)	301 (193,5-418)	254 (171-393)
	p = 0,196	p = 0,376	p = 0,142			
Tipo TARGA (%)						
Basado en IP	50%	45,8%	40,8%	42,3%	42,4%	43%
Basado en ITINAN	40%	29,2%	45%	4,8%	44,1%	33,35%
3 ITIAN	10%	0%	8,2%	7,2%	8,5%	5,4%
Otros	0%	25%	6%	16%	5%	18,3%
T1 (días)						
Media $\pm$ DE	77,2 $\pm$ 89,2	50,2 $\pm$ 58,9	94,6 $\pm$ 99,3	56,5 $\pm$ 93,6	91,7 $\pm$ 97,1	54,8 $\pm$ 85,7
Mediana (rango intercuartil)	47 (35,8-60,5)	24 (17-52,5)	51 (33-106)	28 (17-53)	49 (34-106)	28 (17-53)
	p = 0,118	p < 0,001	p = 0,019			
T2 (días)						
Media $\pm$ DE	775 $\pm$ 417,7	391 $\pm$ 266,3	621,1 $\pm$ 360,1	346,3 $\pm$ 228,2	647,2 $\pm$ 371,2	357,8 $\pm$ 237,9
Mediana (rango intercuartil)	715,5 (467,5-1.128,3)	335,5 (177-528,5)	531 (349-968)	305 (157-429)	533 (354-971,5)	315 (157-441)
	p = 0,008	p < 0,001	p < 0,001			

CVP: log copias/ml de la carga viral plasmática VIH en el momento del cambio de tratamiento; CD4+: valor absoluto (cell/ml) en el momento del cambio de tratamiento; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran eficacia antes del cambio de tratamiento; IP: inhibidores de proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; T1: tiempo transcurrido entre la determinación de la carga viral VIH y el test de resistencias a antirretrovirales hasta el cambio de tratamiento (grupo A) o desde la determinación de la carga viral VIH hasta el cambio de tratamiento (grupo B); T2: duración del último tratamiento antirretroviral previo al cambio de tratamiento.

fallo virológico del tratamiento previo fue de 257. De ellos 57 han tenido que excluirse del estudio debido a la falta de datos para realizar el análisis de resultados y 48 pacientes que no cumplieron el criterio de adherencia al tratamiento exigido (100%). Por tanto el número total de pacientes estudiados fue de 152. Su distribución en función de su pertenencia a los grupos casos o controles y de primer o sucesivo fracaso terapéutico fue la siguiente: grupo A: 59 pacientes (subgrupo A1: 10 pacientes; subgrupo A2: 49 pacientes); grupo B: 93 pacientes (subgrupo B1: 24 pacientes; subgrupo B2: 69 pacientes).

Las características de los pacientes incluidos en el estudio en cuanto a sus variables demográficas (edad y sexo), variables virológicas en el momento del cambio del tratamiento (carga viral plasmática –CVP– en copias/ml), variables inmunológicas (CD4+), tratamiento antirretroviral (tipo de TARGA y duración del mismo previo al cambio) y del tiempo entre la determinación de CVP y el cambio de TARGA se muestran en la tabla I.

Los resultados de las variables analizadas en este estudio se muestran en la tabla II.

En cuanto a la variable principal, un 59,3% de los pacientes del grupo a estudio (A) frente a un 47,3% de los

pacientes del grupo control (B) alcanzó una carga viral inferior a 400 copias/ml al tercer mes del cambio de tratamiento, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Esta diferencia se mantiene en el mismo sentido si se analizan los subgrupos 1 y 2, no alcanzando tampoco diferencias estadísticamente significativas. Como puede verse en la tabla II, la diferencia de efecto en la utilización de los test de resistencias a antirretrovirales fue mayor en los cambios ante un primer fracaso terapéutico (A1 vs. B1) que en los cambios sucesivos (A2 vs. B2).

En relación a las variables secundarias (Tabla II), se obtienen mejores resultados en las variables de eficacia analizadas cuando se utiliza un test de resistencia a antirretrovirales para la selección del tratamiento, si bien, de nuevo, las diferencias observadas no son estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

La generación de polimorfismos genéticos en el VIH (y el consecuente desarrollo de resistencias) y la mala adherencia al tratamiento antirretroviral prescrito se

Tabla II. Resultados de la variables de respuesta por subgrupo

	A1 (n = 10)	B1 (n = 24)	A2 (n = 49)	B2 (n = 69)	A (n = 59)	B (n = 93)
<i>CVP (lg copias/ml)</i>						
3 meses	2,69 ± 0,28	3,48 ± 1,12	3,29 ± 0,96	3,33 ± 0,95	3,18 ± 0,91	3,37 ± 1,00
6 meses	2,83 ± 0,69	3,65 ± 1,21	3,46 ± 1,12	3,60 ± 1,13	3,36 ± 1,03	3,60 ± 1,14
<i>% pacientes con CVP < 400 copias/ml</i>						
3 meses	90	54,2	53,1	46,4	59,3	47,3
	p = 0,110		p = 0,474		p = 0,149	
6 meses	80	50	53	43,5	57,6	44
	p = 0,216		p = 0,304		p = 0,104	
<i>CD4 + (mediana; rango)</i>						
3 meses	463 (158-663)	268,5 (77-534)	388 (12-940)	316 (16-1.529)	390 (12-940)	312 (16-1.529)
6 meses	418 (203-717)	327 (312-611)	406 (57-1.859)	349 (11-1.346)	407 (57-1.859)	345 (10-1.346)
<i>% Incremento CD4+ (mediana)</i>						
3 meses	18,5	14,3	27,2	33,5	27,2	25,6
	p = 0,304		p = 0,815		p = 0,427	
6 meses	33,5	25,9	44,6	34,0	43,6	32,9
	p = 0,774		p = 0,744		p = 0,570	
<i>Tipo TARGA (%)</i>						
Basado en IP	40	25	49	36,2	44,5	30,6
Basado en ITINAN	40	41,7	20,4	18,8	30,2	30,3
3 ITIAN	0	25	16,3	37,3	8,1	31,3
Otros	20	8,3	14,3	7,3	17,2	7,8

CVP: carga viral plasmática VIH; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran eficacia; IP: inhibidores de proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos.

han asociado a la falta de respuesta al TARGA, desarrollo de sida y muerte. Numerosos estudios han evaluado la utilización de TRA para establecer tratamientos guiados y mejorar los resultados del tratamiento antirretroviral a corto plazo en base a la determinación de la CVP^{2-10,17}. Estos estudios han obtenido resultados muy dispares, concluyéndose en alguno de ellos que la utilización de TRA no mejora la eficacia del TARGA (Tabla III).

Es importante destacar que en nuestro estudio se observa que se obtienen tasas de negativización de la CVP más elevadas en el grupo de pacientes en el que se utilizaron los TRA frente al grupo de pacientes en el que no se utilizaron dichas pruebas, para la selección del tratamiento de rescate (Tabla II), tanto al tercer mes (59,3 vs. 47,3%) como al sexto mes (57,6 vs. 44,0%) del cambio del tratamiento y, si bien las diferencias observadas no alcanzan significación estadística, se observa una relevante diferencia de efecto entre ambos grupos.

A nivel inmunológico, los pacientes que realizan un cambio de tratamiento guiado por los TRA obtienen incrementos del nivel de CD4 superiores con respecto a aquellos en los que el cambio de tratamiento no se guió por un TRA (Tabla II), tanto al tercer mes (27,2 vs. 25,6%) como al sexto mes (43,6 vs. 32,9) del cambio de tratamiento antirretroviral, si bien las diferencias observadas no alcanzan significación estadística.

Otro análisis posible se basa en el número de tratamientos previos al cambio que se esté analizando¹⁸. Para pacientes que cambian de tratamiento por primera vez (primer fracaso terapéutico), es más factible diseñar un potente régimen antirretroviral basado en medi-

camentos sin resistencias cruzadas que seleccione el TRA. Por el contrario en pacientes con varios fracasos terapéuticos es más difícil seleccionar este nuevo TARGA, incluso basándose en TRA. En este sentido hemos realizado un análisis por subgrupos en nuestro estudio, observando (Tabla II) que la diferencia de efecto sobre la variable principal es mucho mayor en los pacientes que se analizó el primer fracaso terapéutico (90,0 vs. 54,2%) que en los pacientes con numerosos fracasos y cambios de tratamientos previos (53,1 vs. 46,4%).

Otro aspecto a considerar es el coste asociado a la utilización de los TRA. Se han desarrollado estudios de coste/efectividad para valorar la decisión de una utilización rutinaria de estos test en la práctica clínica asistencial¹⁹⁻²¹, tanto ante un primer fracaso terapéutico como en fracasos sucesivos. Se ha estimado que el coste incremental de los test genotípicos de resistencias a antirretrovirales es de aproximadamente 22.500 € por año de vida ganado (16.500-42.900 €) y se consideran costo/efectivos tanto ante un primer fracaso terapéutico como en fracasos sucesivos.

Nuestro estudio presenta una limitación importante al tratarse de un estudio de cohortes observacional y retrospectivo que puede introducir sesgos en la selección de pacientes analizados derivados de un diseño no aleatorizado, si bien (como se observa en la tabla I) sus características basales no muestran diferencias significativas. Sin embargo el estudio muestra alguna luz sobre la verdadera utilidad de los TRA en nuestro ámbito hospitalario y permite observar que los pacientes con primer cambio de tratamiento por fracaso virológico serían los que más se beneficiarían de su utilización.

Tabla III. Resumen de estudios sobre la influencia de los tests de resistencias a antirretrovirales en la efectividad del tratamiento antirretroviral

Estudio	Nº pacientes	Tipo TAR	Variable principal	Grupo TAR	Grupo control	P
VIRADART, 1999 ⁹	108	G	% cambio lg CVP en semana 12	-1,04	-0,46	0,01
CPCRA, 2000 ⁵	153	G	% cambio lg CVP en semana 4 y 8	4 s = -1,26 8 s = -0,52	4 s = -0,75 8 s = -1,12	0,0003 0,0001
NARVAL, 2002 ⁶	541	G o F	% pacientes con CVP indetectable en mes 3	G = 44% F = 35%	36%	0,918 0,120
VIRA3001, 2002 ³	272	F	% pacientes con CVP indetectable mes 4	46%	34%	0,079
HAVANA, 2002 ⁷	326	G	% pacientes con CVP indetectable en mes 6	48,5%	36,2%	< 0,05
ARGENTA, 2002 ⁸	174	G	% pacientes con CVP indetectable a 3 y 6 meses	3 m: 27% 6 m: 21%	12% 17%	0,01 0,47
CERT, 2004 ¹⁷	450	G o F	Tiempo hasta fallo tratamiento	G = 799 días F = 736 días	585 días	0,39 0,29
CCTG 575, 2005 ⁴	238	F	% pacientes con CVP indetectable a 6 y 12 meses	6 m = 40% 12 m = 38%	6 m = 40% 12 m = 39%	0,9 0,9

TAR: tipo de test de resistencias a antirretrovirales; G: TAR genotípico; F: TAR fenotípico; CVP: carga viral plasmática VIH; m: meses.

Bibliografía

- Panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. May 4, 2006. (consultado 24-07-2006). Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, VIRAS3001 Study Team, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 579-88.
- Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, Keiser PH, California Collaborative Treatment Group, et al. A randomized, prospective study of phenotype susceptibility testing versus standard of care to manage antiretroviral therapy: CCTG 575. *AIDS* 2005; 19: 295-302.
- Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000; 14: F83-93.
- Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytari G, et al.; Narval Trial Group. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: A randomized trial. *AIDS* 2002; 16: 727-36.
- Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Havana Study Group, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS* 2002; 16: 209-18.
- Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: A randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16: 369-79.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-9. Erratum in: *Lancet* 1999; 354: 1128.
- Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004; 292: 251-65.
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Loveday C, 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. Epub 2003 Jun 23.
- Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther* 2004; 9: 829-48.
- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Grupo de Estudio de Sida, Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad y Consumo. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (Octubre). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 564-642.
- Panidou ET, Trikalinos TA, Ioannidis JP. Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: A meta-analysis. *AIDS* 2004; 18: 2153-61.
- Dunn DT, Gibb DM, Babiker AG, Green H, Darbyshire JH, Weller IV. HIV drug resistance testing: Is the evidence really there? *Antivir Ther* 2004; 9: 641-8.
- Comisión Técnica Asesora sobre Resistencias a Antirretrovirales, Dirección Xeral de Saúde Pública, División de Asistencia Sanitaria, Servicio Galego de Saúde, Consellería de Sanidade e Servicos Sociais. Guía de actuación clínica na realización de probas para a detección de resistencias a fármacos antirretrovirais na infección por VIH/sida. (24-07-2006). Disponible en: <http://www.sergas.es/gal/publicaciones/CPublicaResultados.asp?cmbGrupo=10&cmbGFuncional=&txtTitulo=&txtContenido=&orden=&TipoOrden=&Color=&pagina=10>. 2001.
- The European AIDS clinical society. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults, 2005 (24-07-2006). Available at: <http://www.eacs.ws/download/Euroguidelines4151105.pdf>
- Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, et al. RV-125 Centers for Education and Research on Therapeutics Study Team. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: Results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 723-30.
- Nogales MC, Serrano MC, Bernal S, Jarana R, Pérez de la Rosa L, Fernández-Palacín A, et al. Estudio de resistencia mediante el sistema de genotipificación TRUGENE HIV-1 y análisis de concordancia entre algoritmos basados en reglas y el fenotipo virtual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 149-55.
- Corzillius M, Muhlberger N, Sroczynski G, Jaeger H, Wasem J, Siebert U. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antivir Ther* 2004; 9: 27-36.
- Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, Cohen CJ, Baxter JD, Zhang H, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: Clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001; 134: 475-7.
- Lauria FN, Angeletti C. Cost-effectiveness analysis of using antiretroviral drug resistance testing. *Scand J Infect Dis Suppl* 2003; 35 (Supl. 106): 54-7.