

Resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a medicamentos antirretrovirales

LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ*

El tratamiento de la infección por VIH ha tenido un cambio considerable a partir del advenimiento de los inhibidores de la proteasa (IP), en vista de su gran potencia como inhibidores de la replicación viral. Más aún, se han descubierto otros esquemas de tratamiento aparentemente de la misma potencia, como la mezcla de tres análogos nucleósidos o la combinación de dos de éstos y un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido. Desafortunadamente, junto con el éxito de estas combinaciones para prolongar la vida y en particular mejorar la calidad de ésta, los pacientes, en forma temprana o tardía, dejan de responder a estos tratamientos y deben enfrentarse a esquemas de rescate que no siempre ofrecen una adecuada respuesta terapéutica.²⁶ La resistencia del virus es la causa de que en más de 75% de los casos el esquema triple falle, lo cual es consecuencia de múltiples fenómenos, como la falta de apego, las alteraciones de absorción y otros factores farmacocinéticos; y en especial de la interacción con otros medicamentos y la intolerancia a los tratamientos múltiples (figura 1).²⁹

Tan grande fue la expectativa por la introducción de los IP (por la angustiosa espera de un medicamento antiviral de gran potencia) que poca fue la atención dirigida a varios aspectos esenciales, como sus múltiples interacciones medicamentosas y, especialmente, el desarrollo de la resistencia, la cual limita en buena medida su empleo. Esta historia parece una repetición de lo ocurrido con los antimicrobianos, cuando se comprobó que la aparición de medicamentos altamente potentes presupone el desarrollo de resistencia, efecto que a su vez ocasiona la necesidad de nuevas y

mejores opciones terapéuticas. La diferencia es que las nuevas opciones para atacar al VIH pueden tardar considerablemente y, por lo tanto, debemos usar de forma adecuada lo que tenemos ahora y prevenir el desarrollo de resistencia.

La resistencia no es un problema nuevo, se empezó a analizar como consecuencia del uso de azidotimidina o zidovudina (ZDV).^{21,22} Sin embargo, es un problema que sigue siendo menospreciado a pesar de que no es sólo causa de falla terapéutica sino un factor relevante para seleccionar esquemas de rescate. Además, puede convertirse en el determinante del éxito de nuevos medicamentos, dada la creciente transmisión de cepas resistentes y la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo grupo antiviral.

A pesar de lo relevante de la resistencia del VIH a los antirretrovirales, los ensayos disponibles actualmente para detectarla no son efectivos para detectar todas las subpoblaciones de virus presentes en un individuo y, por lo tanto, su aplicación clínica está muy limitada.¹⁴

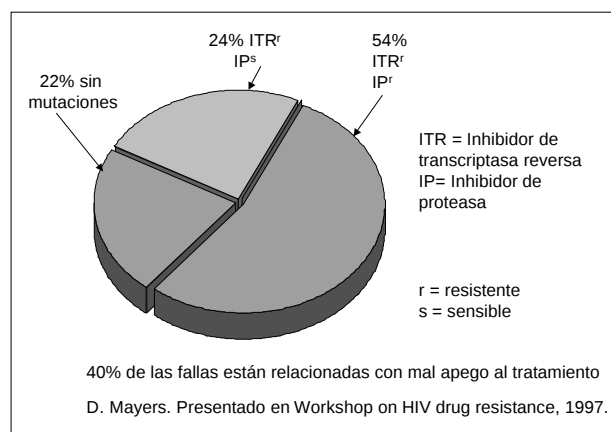


Figura 1. Fallas clínicas en tratamiento combinado con 2 ITR y 1 inhibidor de proteasa.

* Investigador titular. Departamento de Infectología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Luis E. Soto Ramírez. Departamento de Infectología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, México, DF, 14000.

Recibido: enero, 1999. Aceptado: febrero, 1999.

DEFINICIÓN

La resistencia del VIH a los antirretrovirales se define como cualquier cambio en la estructura viral que favorezca su replicación en concentraciones determinadas de un medicamento de esa clase. Específicamente, la resistencia es un fenotipo, o característica de crecimiento del virus, que se encuentra alterado como resultado de un cambio en el genotipo del mismo, y que siempre se mide como el cambio en relación con un virus o cepa de referencia que puede ser incluso del mismo individuo.

Para que se desarrolle la resistencia es necesario que exista siempre replicación viral, en especial ante el medicamento en cuestión, razón por la cual la única forma de evitarla es suprimiendo la producción viral con esquemas potentes usados adecuadamente.³¹

RESISTENCIA GENOTÍPICA Y FENOTÍPICA

La resistencia genotípica se refiere a los cambios (mutaciones) en el gen blanco del medicamento usado (transcriptasa reversa o proteasa), que se relacionan con una menor acción antiviral del medicamento específico. La detección de estas mutaciones, sin embargo, no implica necesariamente el desarrollo de la resistencia en ausencia de un ensayo fenotípico, aun cuando es altamente sugestiva. La enzima que replica al VIH a nivel celular, denominada transcriptasa reversa, es defectuosa y origina, durante la copia del material genético viral, múltiples mutaciones (cambios puntuales de nucleótidos que provocan modificaciones de aminoácidos), entre las que se encuentran las relacionadas con la resistencia. Con un promedio de 10,000 mutaciones nuevas por ciclo viral en un organismo, al pasar el tiempo y entre más avanzada esté la infección, existen más mutantes y, por lo tanto, se incrementa la posibilidad de que aparezcan los cambios relacionados con la resistencia (hasta 100 por día); por ello, el desarrollo de la resistencia es más común en etapas avanzadas de la infección.²⁴ Estas mutaciones, que se presentan incluso antes de usar un medicamento, se relacionan con la pobre respuesta a los fármacos y, en general, confieren resistencia contra varios elementos de un grupo de medicamentos (resistencia cruzada). Este fenómeno es más frecuente para los IP que para los inhibidores de transcriptasa reversa, probablemente como consecuencia del menor número de aminoácidos de la enzima proteasa.⁸ Una vez que se utiliza el medicamento, la

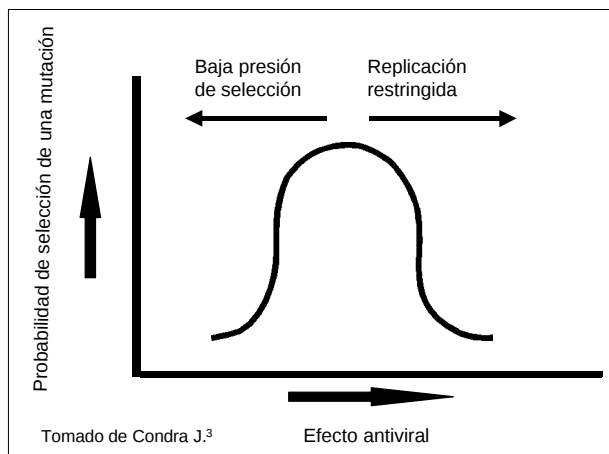


Figura 2. Desarrollo de resistencia y su relación con el efecto antiviral.

presión de selección que éste ejerce provoca mutaciones primarias, generalmente específicas a cada medicamento, que dan un grado alto de resistencia al mismo, aunque en general se relacionan con un virus que se replica lentamente. El uso continuo de dicho medicamento sin supresión viral completa desencadena las mutaciones secundarias, que incrementan la resistencia cruzada con otros medicamentos con mecanismo de acción semejante, así como la capacidad de replicación del virus que llega a ser igual o mayor a la que tenía antes de iniciar el tratamiento.

La resistencia fenotípica es consecuencia de dichos cambios e implica la capacidad de replicación viral en presencia del medicamento al que es resistente. La capacidad de un medicamento específico de inhibir la replicación de una cepa viral se expresa como la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}), o sea la concentración de medicamento que inhibe el 50% de la replicación viral, o la CI_{90} , que inhibe el 90%. Aunque este valor por sí solo no da una idea de la resistencia fenotípica existente, ésta se expresa en forma común como un factor de veces en que aumenta la concentración necesaria de un medicamento para inhibir el virus por la concentración en que se replica un virus no resistente. Por ejemplo, cuatro veces por arriba o más resistente que el virus susceptible; se considera alta resistencia cuando el factor es mayor de 100 veces.²⁷

RELACIÓN ENTRE RESISTENCIA Y POTENCIA ANTIRRETROVIRAL

Mientras las dosis bajas de análogos nucleósidos se relacionan con menor resistencia, las concentraciones

bajas de IP son concomitantes con una resistencia mayor. Esto se explica (figura 2) porque la probabilidad de resistencia se relaciona con la potencia y el efecto antiviral del medicamento. Así, de acuerdo con la figura 2, la monoterapia con ZDV situada en el lado izquierdo de la curva origina una baja presión de selección, menor al disminuir la dosis, por lo tanto, disminuye la probabilidad de resistencia, mientras que la resistencia en esquemas triples se encuentra en el lado derecho de la curva, en donde entre menos efecto de supresión viral se obtenga se presenta una mayor posibilidad de desarrollo de resistencia.³

ENSAYOS DE RESISTENCIA (Cuadro 1)

Los ensayos de resistencia genotípica y fenotípica tienen sus ventajas y desventajas, pero en el momento actual es claro que no deben utilizarse para normar una conducta clínica, sólo en casos muy especiales. Los ensayos de resistencia genotípica son más rápidos y baratos, pero sólo detectan a la población viral mayoritaria; por lo tanto, dan un panorama parcial, en especial si se considera que hasta el momento no conocemos todas las mutaciones relacionadas con la resistencia y además, no necesariamente una mutación se refleja en un fenotipo; es decir, en cambios en la capacidad de replicación. El mejor de ellos es el que obtiene una secuencia de la enzima proteasa y/o transcriptasa reversa; sin embargo, para conseguir un panorama exacto es necesario elaborar la secuencia en al menos 10 (de preferencia 20) variantes obtenidas del virus del paciente estudiado, lo cual es laborioso y muy costoso. La limitación es que sólo se ven 20 de una población viral constituida tal vez por 100,000 o 1,000,000 de variantes virales. Otros ensayos genotípicos ven sólo cuadros parciales, como las mutaciones específicas o las más frecuentes.^{10,14}

Los ensayos fenotípicos determinan la influencia de múltiples mutaciones, pero son complicados, costosos y tampoco detectan poblaciones minoritarias, e incluso no existe un estándar para su interpretación. El defecto principal que presentan es que para su elaboración se requiere cultivar virus del caso en

Cuadro 1. Ensayos de resistencia de VIH a antirretrovirales y sus limitaciones

<i>Ensayo</i>	<i>Modalidades</i>	<i>Limitaciones</i>
Fenotípicos	Inhibición de sincicios Ensayos de inhibición en CMSP RT-Antivirograma	Selección de cepas No informa de poblaciones minoritarias Detecta sólo cambios > 4x
Genotípicos	Ensayos de secuencia Secuencia total (<i>gen-chip</i>) (por hibridación) Ensayos de mutaciones puntuales Hibridación diferencial LIPA HIV RT	Detectan sólo 10-25% de variantes Detección limitada de mutaciones

CMSP: células mononucleares de sangre periférica.

estudio. Este cultivo, realizado sin medicamento, selecciona cepas no resistentes o con menor resistencia y, por lo tanto, los resultados pueden ser diferentes a la realidad del paciente.²⁷

En conclusión, aún no hay un ensayo sobre resistencia a antirretrovirales ideal y el valor de los disponibles hoy en día es limitado, dados sus problemas técnicos y los pocos estudios en que se han evaluado. En casos de falla al tratamiento y antecedente de uso múltiple de antivirales, un ensayo de resistencia puede ser de utilidad para seleccionar el tratamiento que pueda dar mejor respuesta en dicho caso. Los patrones de resistencia basales antes del tratamiento predicen la respuesta a abacavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir y varias combinaciones de cuatro medicamentos con una buena correlación entre los ensayos genotípicos y fenotípicos.^{7,19} En otro estudio se buscaron predictores genotípicos de respuesta a un esquema de rescate con ritonavir/saquinavir. Los datos genotípicos añadieron valor predictivo a los datos clínicos solos.³⁴ Finalmente, predecir fallas no responde a la pregunta de cómo tratar adecuadamente, y no todas las fallas al tratamiento implican resistencia.

Para evaluar los resultados de un ensayo sobre resistencia, debemos tomar en cuenta que si éste reporta dicha resistencia, sólo puede orientar a no usar un medicamento determinado, aun cuando mayores concentraciones de ese fármaco pudieran ser activas. Por otro lado, si reporta susceptibilidad no define nada, puesto que no garantiza que ésta sea sólo resultado de la evaluación limitada de dichos ensayos. Así, la decisión del esquema de tratamiento debe estar relacionada con los antecedentes de tratamiento, los conceptos de resistencia cruzada y la experiencia del médico.¹⁴

Cuadro 2. Mutaciones asociadas con resistencia a zidovudina (ZDV)

Codón mutante	Resistencia genotípica (veces más resistente que la cepa salvaje)
215	16 x
41	4 x
215 + 41	60 x
215 + 67+ 70	31 x
215 + 67+ 70+ 41	179 x
215 + 67 + 70 + 219	166 x

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA RESISTENCIA

El desarrollo de la resistencia se relaciona (tanto en niños como en adultos) con la progresión de la enfermedad. Queda, sin embargo, por dilucidar si es la única causa del fracaso terapéutico o es parte de una conjunción de diferentes factores.^{1,3} Esta última opción es la más viable, en vista del fenómeno denominado resistencia no medible, es decir una falla clínica en el tratamiento o por carga viral que no está relacionada con la resistencia genotípica o fenotípica. Este fenómeno se debe, tal vez, a métodos de medición deficientes (de poca sensibilidad) o a fenómenos poco entendidos, como resistencia celular, mutaciones no conocidas y cambios en la cantidad de expresión de enzimas, como ocurre con la proteasa durante el uso de inhibidores de

Cuadro 3. Mutaciones relacionadas con la resistencia a análogos nucleósidos

Codon mutante	ZDV	ddC	ddI	3TC	D4T	Abacavir
M41L	X					
D67N	X					
K70R	X					
Q151M	X	X	X			
L210W	X					
T215Y	X					
T215F	X					
K219Q	X					
L74V		X	X			X
K65R		X	X			X
M184V		X	X	X		X
V75T		X	X		X	
T69D		X				
Y215C		X				
M184T				X		
M184I				X		

la misma.³ Por otra parte, también se dan situaciones en que, a pesar del desarrollo de virus resistentes, el efecto antiviral persiste. Esto puede deberse a que las concentraciones plasmáticas del medicamento son mayores que las que inhiben a cepas consideradas resistentes en el laboratorio, a que la capacidad de replicación de los virus resistentes es pobre (3TC) o a que la combinación de dos medicamentos produce resistencia a uno pero bloquea la resistencia al otro, como el caso de la combinación de 3TC y ZDV en que la resistencia a 3TC bloquea la aparición de mutantes resistentes a ZDV.^{18,20} Este efecto, que aún está en duda, tendría como consecuencia final que el tratamiento trabajara como una monoterapia con ZDV.

RESISTENCIA A ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS

Después de un año, en promedio, de comenzado el tratamiento antiviral con ZDV, el efecto positivo en los pacientes desaparecía paulatinamente debido al desarrollo de resistencia del virus a dicho medicamento.²¹ Varias características se relacionaron con el desarrollo de esta resistencia. La primera (y más importante) es la relación entre el inicio del tratamiento y el avance de la enfermedad. Entre más avanzado el proceso infeccioso, tanto del punto de vista clínico como del laboratorio, más fácil se desarrollaba la resistencia. Por otra parte, esta resistencia era debida a cambios puntuales (mutaciones) en la secuencia de la enzima transcriptasa reversa, blanco de acción del ZDV.²² Estos cambios, que aparecían temprano (entre los 3 y 6 meses) después de iniciado el tratamiento, eran progresivos, es decir, inicialmente se presentaba resistencia con la aparición de una sola mutación, para después incrementarse al sumarse hasta cinco mutaciones claramente descritas en la enzima mencionada (cuadro 2).¹⁷ Un aspecto interesante es que si bien los virus con una o dos mutaciones se replicaban más lentamente que aquellos sin mutaciones, al acumularse más cambios la capacidad replicativa del virus se incrementaba considerablemente hasta ser semejante a la capacidad vista antes del tratamiento, con el concomitante fracaso del tratamiento y la progresión de la enfermedad.³

Otro aspecto de gran importancia que surgió tras el uso de ZDV y otros análogos nucleósidos fue el de la resistencia cruzada. Es decir, las mutaciones que se producen bajo la selección de un tratamiento disminuyen también la efectividad de otro (cuadro 3). La mutación Q151M es clave para el inicio de la resistencia múltiple a nucleósidos y se ve seguida por aquellas

en codones 62, 75, 77 y 116. Se ha descrito, asimismo, que la mutación 69 a serina confiere resistencia a todos los análogos nucleósidos, incluyendo d4T, y que se hace incluso mayor cuando existe una duplicación, es decir, dos serinas. Este fenómeno de resistencia múltiple es de baja ocurrencia en los análogos nucleósidos pero desgraciadamente muy frecuente en el caso de los inhibidores de proteasa (IP).²³

RESISTENCIA A INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

El desarrollo de alto grado de la resistencia puede ocurrir rápidamente, incluso en días, con el uso de monoterapia con inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, y se relaciona con la aparición incluso de una sola mutación. Por otro lado, existe una gran resistencia cruzada entre miembros de esta clase, de tal manera que el uso consecutivo se relaciona con la mala respuesta en la mayor parte de los casos. La resistencia a estos antivirales se ha referido como estructural, en vista de que se ha demostrado que cuando se presenta la mutación K103W, la más relacionada con la resistencia cruzada, se cierra por completo la bolsa de unión del medicamento y su blanco. No se observa, sin embargo, resistencia cruzada con los análogos nucleósidos (cuadro 4).²⁴

RESISTENCIA A INHIBIDORES DE PROTEASA

El uso de IP ha mostrado características especiales en cuanto al desarrollo de resistencia, algunas muy similares a lo descrito para la ZDV. La resistencia a estos medicamentos se desarrolla rápidamente cuando se utilizan como monoterapia o en terapia doble, o incluso triple, que no es potentemente supresora de la replicación viral.¹⁵ Asimismo, las dosis inadecuadas por abajo de las recomendadas se relacionan con el desarrollo de resistencia. Recientemente se ha reportado que cuando los IP son utilizados, aun en esquemas triples, en pacientes con infecciones avanzadas por el VIH, la respuesta es mucho menos satisfactoria que en aquellos casos en que se utilizan más tempranamente. La resistencia a los IP actualmente en uso se desarrolla en forma secuencial con la aparición de varias mutaciones (dos o más), las cuales producen una unión defectuosa o temporalmente corta del medicamento a la proteasa.^{3,4} Al igual que lo visto para la ZDV, la adición de mutaciones mejora la capacidad replicativa de los virus. En el caso particular de los IP, mutaciones compensatorias

Cuadro 4. Mutaciones relacionadas con resistencia a inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

Codón mutante	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
A98G	X		
L100I	X		X
K103N	X	X	X
V106A	X		
V108I	X		X
Y181C	X	X	X
Y181I	X		
Y188C	X		
G190A	X		
K103T		X	
P236L		X	
K101E			X
V179D			X
Y188L			X
G190S			X

fuera de la proteasa, en la región viral codificadora de las proteínas de la nucleocápside viral (gag, centro o núcleo), incrementa en buena medida la replicación viral.¹⁶ Estas mutaciones aparecen, desde luego, bajo un proceso de selección mediante el uso de los IP, pero se ha visto que hasta 26% de los individuos infectados por VIH presentan mutaciones en el gen de la proteasa relacionadas con la resistencia, aun antes del inicio del tratamiento.⁸

Es claro que cuando los esquemas de tratamiento no son ampliamente supresores de la replicación viral, ya sea por dosis inadecuada, intolerancia, inicio tardío o apego inapropiado (días de descanso), la resistencia a los IP se desarrolla paulatinamente; sin embargo, es también claro que cuando la carga viral se lleva a niveles no detectables por periodos prolongados con el tratamiento combinado, no es posible detectar estas mutaciones. Incluso los pocos virus que se llegan a encontrar en esos pacientes en forma de provirus (dentro de linfocitos) en los ganglios linfáticos no llevan mutaciones y son semejantes a los virus que el paciente presentaba al inicio del tratamiento (no resistentes).^{2,32}

En vista de que un grupo de pacientes, por las razones mencionadas, fracasan con el tratamiento combinado debe pensarse que en algún momento se necesita cambiar de uno a otro de los inhibidores de proteasa. En este contexto toma una importancia radical el desarrollo de la resistencia cruzada. Se ha visto que el indinavir y el ritonavir tienen un patrón muy similar de mutaciones relacionadas con la resistencia, y en espe-

Cuadro 5. Prevalencia de resistencia fenotípica cruzada, intermedia (4x) y alta (10x) a IP en aislamientos recombinantes con resistencia 10x a IDV, RTV, NFV o SQV

	N	<i>> 10x resistencia a:</i>		<i>% de resistencia cruzada a:</i>					
		IDV		SQV		RTV		NFV	
		4x	10x	4x	10x	4x	10x	4x	10x
IDV	512	–	–	84	95	95	77	89	80
SQV	572	88	62	–	–	95	72	89	78
RTV	625	93	63	79	64	–	–	88	75
NFV	698	84	59	79	64	87	67	–	–

Tomado de Hertogs y col.¹³

cial se encuentra que los cambios de mayor peso en la resistencia son comunes. Ante esto, no podrá cambiarse de uno a otro de estos medicamentos sin una clara falla rápida en la respuesta clínica y de laboratorio. El saquinavir, por otra parte, aun cuando presenta mutaciones comunes con los otros dos IP, no genera las dos predominantes en los otros dos medicamentos. Por esta razón se ha recomendado su uso inicial con vista a una posible falla terapéutica. Es importante considerar, sin embargo, que esto no se ha demostrado claramente en un ensayo clínico.⁵ En este sentido se presentó en la reunión de Ginebra un estudio de 2,400 fenotipos de resistencia a IP (cuadro 5).¹³ En esta serie la resistencia cruzada a los cuatro IP ocurrió en 65 a 90% de los pacientes con resistencia a uno de los inhibidores usados y se relacionó con mutaciones en los codones 10, 36, 46, 54, 71, 77, 82, 84 y 90, siendo independiente de los medicamentos utilizados inicialmente, si bien los datos con nelfinavir son aún incompletos. Estos datos apoyan la resistencia grupal entre los IP y explican las fallas en segundos esquemas con IP.

FALLAS CON ESQUEMAS TRIPLES

Recientemente se han descrito hallazgos de gran importancia para evaluar las fallas en esquemas triples por resistencia. El primero de ellos es que un buen número de las fallas de estos esquemas se debe a la resistencia de los análogos nucleósidos, de tal manera que se ha obtenido adecuada respuesta con el cambio de dichos medicamentos y no desperdiciando el inhibidor de proteasa. Por otra parte, en algunos casos la falla del esquema se debe a una resistencia limitada (resistencia fenotípica menor de 4x) a los inhibidores

de proteasa. En ese caso se propone que incrementar las concentraciones del medicamento origina una buena respuesta al sobrepasar la CI_{50} de las cepas resistentes e inhibirlas. Esta propuesta con esquemas tan conocidos como ritonavir/saquinavir (400/400 dos veces al día), o algunos más novedosos como ritonavir/indinavir (200/800 dos veces al día), deberá aún corroborarse con ensayos clínicos.^{12,31}

TRANSMISIÓN DE CEPAS RESISTENTES

La transmisión de virus resistentes ocurre cada vez con más frecuencia, dado el mayor uso de antirretrovirales y la gran cantidad de fracasos con esquemas con estos medicamentos. En San Francisco, aislamientos de infecciones recientes demostraron resistencia a ZDV (16%) y a 3TC (8%).²⁸ En un caso que adquirió una cepa con múltiples mutaciones relacionadas con la resistencia, la respuesta al tratamiento seleccionado fue mala. En Ginebra, en 67 casos de primoinfección se encontró resistencia a ZDV en 7.5% y sólo un caso para 3TC, nevirapina y ddC, y 15% para IP con 3% con mutaciones primarias.³³ En Berlín, en una serie de 43 casos de reciente infección, muestras tomadas de 2 a 14 meses después del contagio demostraron en dos casos resistencia a ZDV y en 17 de 27 mutaciones primarias y secundarias relacionadas con la resistencia a IP.⁸ Estos datos generan la interrogante de si debemos realizar ensayos de resistencia para iniciar el tratamiento en pacientes vírgenes y si el esquema a iniciar debe basarse en la historia de uso de medicamentos de la fuente de infección (pareja, sangre, etc.). Se concluyó que sólo puede recomendarse que se hagan estos estudios cuando la resistencia en seroconvertidores sea mayor de 5 a 10%. Este dato es muy difícil de determinar en países en que es raro detectar primoinfecciones. En este sentido, es de gran relevancia que tanto la carga viral como las variantes virales resistentes sean diferentes en diversos compartimientos.^{6,11} La relevancia de evaluar las cepas resistentes en las secreciones genitales para transmisión sexual, en vista de que parece ser un reservorio separado del circulante, no se ha determinado aún en forma concluyente.

RESISTENCIA A NUEVOS ANTIRRETROVIRALES

El máximo problema de los medicamentos actuales es la resistencia cruzada, que limita el número de opcio-

nes terapéuticas para cada paciente. Desafortunadamente los nuevos medicamentos no han resuelto estos problemas puesto que exhiben también resistencia cruzada. Así, el adefovir, primer análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa, no es útil en casos en que el individuo tiene virus con alta resistencia a ZDV y su uso se relaciona con el desarrollo de mutaciones resistentes a ZDV, aun cuando ésta nunca se haya utilizado.²⁵ Por el contrario, este medicamento es de mayor utilidad contra virus resistentes a 3TC con la mutación M184V que contra los que no la tienen y son sensibles a dicho medicamento.²⁴ El uso de adefovir no se relaciona aparentemente con resistencia cruzada a otro compuesto similar, como el PMPA.

El abacavir es otro de los análogos nucleósidos que estarán disponibles en corto plazo. Tiene como primera mutación *in vitro* la 184, tal y como ocurre con virus altamente resistentes a 3TC, y es seguida por otras en posiciones 65, 74 y 115.¹⁹ Para que el efecto se haga manifiesto clínicamente, se necesita al menos tres mutaciones.⁷ El abacavir no es activo con cepas que demuestran la resistencia cruzada múltiple (complejo 151). Se ha demostrado también que cepas resistentes a uno o dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa son sensibles a abacavir, pero las que presentan resistencia múltiple también son resistentes a este medicamento.²⁷ El amprenavir tiene como mutación primaria a la I50V, que no es común a otros IP; sin embargo, en vista de que todas las mutaciones secundarias son comunes, el virus resistente a ritonavir e indinavir se espera que tenga resistencia cruzada con amprenavir.

RESISTENCIA A ANTIVIRALES EN MÉXICO

Pocos son los estudios de resistencia que se han realizado en México, pero no es poca la resistencia que se puede encontrar dadas las condiciones económicas, el frecuente uso de esquemas no supresivos, el pobre apego que se encuentra en algunos pacientes, la inadecuada prescripción y, en ocasiones, el desabasto de medicamentos que hace que los pacientes no tomen sus medicamentos adecuadamente.

Se ha demostrado, en relación con ZDV, que la mutación en el codón 41 es rara en México, a diferencia del 70% de frecuencia en Estados Unidos o Europa.^{17,30} Con los datos conocidos *in vitro* esta característica pudiera estar relacionada con una protección contra el desarrollo de resistencia múltiple a análogos nucleósidos. Por otra parte, se encontró que en algunos de los

primeros pacientes incluidos en IP en México existía una alta frecuencia (> 50%) de mutaciones relacionadas con la resistencia, incluso antes de comenzar tratamiento y con muy poca posibilidad de transmisión de cepas resistentes, dado que estos medicamentos no se habían usado previamente, corroborándose aunque en mayor magnitud este fenómeno secundario a la gran variación viral. Por otra parte, se demostró que la falla de los esquemas triples de dichos pacientes se relacionó con la aparición de mutaciones primarias a los IP.^{4,9}

CÓMO PREVENIR LA RESISTENCIA

De acuerdo con los hallazgos mencionados y con el sólo objeto de bloquear o limitar la resistencia, se recomienda lo siguiente en el uso de antirretrovirales: a) iniciar un tratamiento temprano y agresivo, de preferencia con un esquema triple con objeto de limitar la diversidad genética y, desde luego, la aparición de mutantes resistentes; b) evitar tratamientos no supresivos que favorezcan la selección de mutantes, tal y como ocurre con la monoterapia; c) evitar esquemas no supresivos con medicamentos que desarrollan resistencia con una sola mutación, como 3TC o nevirapina; d) utilizar terapia convergente, es decir, tratando de bloquear dos blancos diferentes, como la transcriptasa reversa y la proteasa; e) combinar medicamentos que no tengan patrones similares de resistencia; f) usar de preferencia medicamentos que no han sido utilizados previamente por el paciente; el antecedente de uso de un fármaco favorece la aparición de mutantes resistentes que emergen rápidamente al volverse a usar dicho medicamento; g) evitar terapias intermitentes; h) estimular el apego al tratamiento específicamente evitando disminución de dosis y supresión de algunas tomas; i) no realizar cambios en el tratamiento de acuerdo con ensayos de resistencia; y j) contemplar los hallazgos de resistencia cruzada al momento de elegir el esquema inicial de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 1998; 280(1):78-86.
2. Cohen J. Exploring how to get at-and eradicate-hidden HIV. Science 1998;279:1854-5.
3. Condra JH, Emni EA. Preventing HIV drug resistance. Science & medicine 1997;4(1):1-11.
4. Condra JH, Holder DJ, Schleif WA, et al. Genetic correlates of

- in vivo* viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. J Virol 1997;70:8270-6.
5. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, *et al.* *In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. Nature 1995;374:569-71.
 6. Cunningham P, Smith D, Satchell C, *et al.* Evidence for independent development of RT inhibitor (RTI) resistance patterns in cerebrospinal (CSF) compartment. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3, 1998;[Abstract 32284].
 7. Danehower SC, Mitchell CD, Gilbert CA, *et al.* Correlation to phenotypic resistance and clinical efficacy of abacavir in phase III pediatric study. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998[Abstract 32283].
 8. Dietrich U, Knechten H, Jaeger H, *et al.* High prevalence of protease resistance mutations in therapy-naïve HIV-1 positive German seroconvertors irrespective of viral subtypes. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998[Abstract 41208].
 9. Fernández MS, Ruiz PG, Soto-Ramírez LE. Resistencia genotípica de VIH a indinavir y su relación con falla terapéutica en pacientes con enfermedad avanzada. XXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. San Luis Potosí, SLP, octubre de 1998.
 10. Harrigan PR, Montaner JS, Hogg RS, *et al.* Correlation of virological response with genotype and phenotype. Antiviral Therapy 1998;3(1):38.
 11. Harris M, Patenaude P, Cooperberg P, *et al.* Correlation of virus load in plasma and lymph node tissue in human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1997;176:1388.
 12. Havlir D, Hellman C, Petropoulos J, *et al.* Viral rebound in the presence of indinavir without protease inhibitor resistance. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999: Abstract LB12.
 13. Hertogs K, Larder B, Mellors J, *et al.* Patterns of phenotypic and genotypic cross-resistance among protease inhibitors in over 1,000 clinical HIV-isolates. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 42195].
 14. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, *et al.* Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection. JAMA 1998;279:1984-91.
 15. Ives KJ, Jacobsen H, Galpin SA, *et al.* Emergence of resistant variants of HIV *in vivo* during monotherapy with the proteinase inhibitor saquinavir. J Antimicrob Chemother 1997;39:771-9.
 16. Jacobsen H, Hanggi M, Ott M. *In vivo* resistance to a human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: Mutations, kinetics, and frequencies. J Infect Dis 1996;173:1379.
 17. Kellam P, Boucher CA, Larder BA. Fifth mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase contributes to the development of high-level resistance to zidovudine. Proc Natl Acad USA 1992;89:1934-8.
 18. Kemp SD, Bloor S. Two distinct mutational pathways in HIV-RT confer zidovudine/lamivudine dual resistance. International workshop on HIV drug resistance, treatment strategies and eradication. St. Petersburg, Florida, USA, June 1997, ABS 11.
 19. Lanier ER, Smiley ML, St. Clair MH, *et al.* Phenotypic HIV resistance *in vitro* correlates with viral load response to abacavir (1592, ABC) *in vivo*. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 32289].
 20. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. Science 1995;269:696-9.
 21. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science 1989;246:1155-8.
 22. Larder BA, Darby G, Richman D. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. Science 1989;243:1731-4.
 23. Mayers D. Rational approaches to resistance: Nucleoside analogues. AIDS 1996;10(suppl 1):S9-S13.
 24. Mellors J. Review of Lago Maggiore resistance meeting. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998.
 25. Miller M, Cherrington JM, Lamy PD, Mulato AS, *et al.* Genotypic changes in HIV RT which develop during preveon (adefovir dipivoxil) therapy do not decrease susceptibility to PMPA. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 41218].
 26. Palmer S, Shafer R, Merigan TC. New drug combinations against highly drug-resistant HIV isolates *in vitro*. Antiviral Therapy 1998;3(1):9.
 27. Pauwels R, Hertogs K, Peeters F, *et al.* Susceptibility profile (Antivigram) of 945 clinical HIV-1 isolates to abacavir. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 41226].
 28. Rawal BD, Hecht FM, Kahn J, *et al.* Application of novel "detuned" HIV EIA to qualify and monitor antiretroviral therapy trials in patients with early-HIV infection. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 42118].
 29. Richman D. The implications of drug resistance for strategies of combination antiviral chemotherapy. Antiviral Res 1996;29(1):31-3.
 30. Soto-Ramírez LE, Renjifo B, Marlink R, Guarner J, Río C, Essex M. Dose-dependent HIV-1 zidovudine resistance. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, LA, EUA, 1996.
 31. Vella S. Clinical implications of resistance to antiretroviral drugs. AIDS Clinical Care 1997;9:45-7.
 32. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, *et al.* Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. Science 1997;278:1291-5.
 33. Yerly S, Schockmel G, Bru JP, *et al.* Frequency of transmission of drug-resistant variants in individuals with primary HIV-1 infection. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 32280].
 34. Zalopa A, Shafer R, Warford A, *et al.* HIV genotypic predictors of antiviral response to saquinavir (SQV)/ritonavir (RTV) therapy in patients who have failed prior protease inhibitors (PIs): A clinical cohort study. 12th World Conference, Geneva, Switzerland, 1998:[Abstract 32287].