

**GUIA DE RESISTENCIAS A LOS ANTIRRETROVIRALES:
Actualización 2018**

**RED DE INVESTIGACIÓN EN SIDA (RIS)
(RD16/0025)**



Coordinadores

Eva Poveda

Xerencia Xestión Integrada de Vigo/IISGS

Antonio Aguilera

Xerencia Xestión Integrada de Santiago de Compostela

Federico García

Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Colaboradores

Marta Álvarez

Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Jose Luis Blanco

Hospital Clinic, Barcelona

Miguel Deltoro

Hospital Universitario General de Valencia

Arkaitz Imaz

Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Josep M Llibre

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Carmen de Mendoza

Hospital Universitario Puerta de Hierro/IDIPHIM

Roger Paredes

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Santiago Moreno

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Isabel Viciano

Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

Indice

Introducción	4
¿Cuándo se debe de solicitar un estudio de resistencias?	5
Interpretación de la Resistencia a ITIAN	6
Interpretación de la Resistencia a ITINAN	7
Interpretación de la Resistencia a IP	8
Interpretación de la Resistencia a INI	9
Interpretación de la Resistencia a antagonistas de CCR5	10
Bibliografía	11
Anexo. Abreviaturas aminoácidos	13

Introducción

Los estudios de resistencias a los fármacos que forman parte del arsenal diagnóstico actual para el tratamiento de la infección por VIH, siendo una herramienta fundamental en la monitorización de los pacientes que permiten la selección del tratamiento más óptimo. La aprobación de nuevos fármacos, la utilización de nuevas combinaciones terapéuticas y la identificación de nuevas mutaciones, hacen necesaria la constante revisión de la interpretación de los nuevos patrones de resistencia genotípica a los antirretrovirales (ARV). En este sentido, instituciones europeas y americanas como ANRS, geno2pheno, IAS-USA, Stanford y Rega, proponen diferentes algoritmos de interpretación para determinar el grado de resistencia a los ARV.

Este documento, representa una actualización de los últimos datos disponibles para la interpretación de las resistencias a los fármacos más utilizados para el tratamiento de la infección por VIH. Con el objetivo de que sea una guía práctica y sencilla de utilizar en la práctica clínica, la interpretación de las resistencias se presenta en tablas por familias de fármacos. En ellas se indican las mutaciones o combinaciones de mutaciones que se asocian bien con resistencia de alto nivel o resistencia intermedia a cada fármaco. El documento se acompaña de la bibliografía más relevante al respecto.

¿Cuándo se debe solicitar un estudio de resistencias?

En todos los pacientes diagnosticados de infección por el VIH y en pacientes naïve a los ARV, se recomienda la realización de un estudio basal de resistencias en la transcriptasa inversa (TI) y en la proteasa (PR). Sin embargo, únicamente en el caso de considerar como terapia de inicio una combinación de fármacos que incluye un inhibidor de la TI no análogo de nucleósido se deben de conocer los resultados del estudio de resistencias previamente antes de iniciar este tratamiento.

Con los datos disponibles hasta el momento que describen una baja prevalencia de transmisión de mutaciones de resistencia a inhibidores de la integrasa (INI), no se recomienda realizar un estudio de resistencias en la integrasa (IN) en pacientes naïve, excepto si se identifican mutaciones a más de una familia de fármacos o si en la historia clínica del caso índice se indica exposición y fracaso a INI.

En el caso de pacientes en fracaso virológico, es necesario realizar un estudio de resistencias para diseñar el tratamiento antirretroviral (TAR) más óptimo, incluyendo un estudio de resistencias en la IN si el paciente ha fracasado a fármacos de esta familia, y también un estudio de tropismo viral, si el régimen incluía Maraviroc, exceptuando si se dispone de un resultado previo de tropismo no CCR5.

En pacientes con carga viral indetectable o con viremias bajas sería posible realizar un estudio de resistencias y de tropismo viral en ADN proviral para guiar un nuevo TAR en caso necesario (p. ej. efectos adversos, intolerancia), especialmente en aquellos pacientes con antecedentes de resistencias a los ARV. Estos resultados son orientativos pero no están validados clínicamente. Además, en estos casos deberán revisarse, si existen, los estudios de resistencias históricos y tener en cuenta las mutaciones acumuladas para diseñar el nuevo régimen.

Se podría iniciar tratamiento ARV sin necesidad de disponer de los resultados del estudio de resistencias cuando se utilicen combinaciones de fármacos que incluyan un inhibidor de la PR potenciado o un INI.

Fármaco	Interpretación de Resistencia a ITIAN			
	AZT	ABC	TDF/TAF**	3TC/FTC***
Resistencia	T215Y/F	K65R	K65R	M184I/V
	Q151L/M (complejo) Inserción codón 69 ≥3 TAM	Q151L/M (complejo) Inserción codón 69 ≥3 TAM	Inserción codón 69 ≥ 4 TAM	Inserción codón 69
Resistencia Intermedia	< 3 TAM	K70E/G L74I/V Y115F M184V < 3 TAM	K70E/G Q151L/M (complejo) 3 TAM	K65R Q151L/M (complejo)
Hipersusceptibilidad*	K65R K70E/G M184I/V K65R+M184I/V		M184I/V	

AZT: Zidovudina; ABC: Abacavir; TDF/TAF: Tenofovir/ Tenofovir Alafenamida; 3TC: Lamivudina; FTC: Emtricitabina

TAM: M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E.
Q151L/M complejo: A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151L/M.

*La presencia de mutaciones que confieren hipersusceptibilidad (verde) junto a mutaciones que confieren resistencia tendrían una interpretación de Resistencia Intermedia, con la excepción de la K65R+M184I/V que revertiría la resistencia al AZT. En el caso de TDF, la presencia de M184I/V produce hipersusceptibilidad en combinación con TAM y ausencia de la K65R.

**A pesar de que TDF y TAF tienen algunas diferencias in vitro en sus CI50 y actividad frente a algunas mutaciones, este comité recomienda la misma valoración para ambos en base a los resultados de los ensayos clínicos.

***En caso de historia de fracaso previo a un ARV que contenga 3TC ó FTC debe de considerarse resistencia a estos fármacos.

Interpretación de Resistencia a ITINAN				
Fármaco	NVP	EFV	ETR	RPV
Resistencia	L100I	L100I	K101P	L100I
	K101E/P	K101P	Y181C/I/V	K101P
	K103H/N/S/T	K103N/S/T	≥3(L100I,K101E/H/I/R,V106I, G190A/S, M230L)	Y181C/I/V
	V106A/M	V106A/M		Y188L
	Y181C/I/S/V	Y181C/I/S/V		M230I/L/V
	Y188C/H/L	Y188C/H/L		
	G190A/C/E/Q/S/T/V	G190A/C/E/Q/S/T/V		
	F227C/L M230L	F227C/L M230L		
Resistencia Intermedia	A98G	P225H	L100I	K101E
	K101E		2 (K101E/H/I/P/R, V106I, G190A/S)	E138A/K
	H221Y		Y188L	V179L
			M230L	H221Y
			F227C	F227C

NVP: Nevirapina; EFV: Efavirenz; ETR: Etravirina; RPV: Rilpivirina

Fármaco	Interpretación de Resistencia a IP		
	LPV/RTV	ATV/RTV	DRV/RTV
Resistencia	I47A L76V V82A/F/S/T ≥4 (L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, G48V/M, I50V, F53L, I54M/L/T/V/A, L63P, A71I/L/V/T, G73S, I84V, L90M)	I50L I84V N88S ≥3 (L10F/I/R/V, G16E, K20M/R/I/T/V, L24I, V32I, L33F/I/V, M46I/L, I47V, G48V/M F53L, I54V/T/A/L/M, D60E, A71V/T, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I85V, L90M)	≥4 (V11I, V32I, L33F, I47V/A, I50V, I54L/M, T74P, L76V, V82F, I84V, L89V)*
Resistencia Intermedia	3 (L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, G48V/M, I50V, F53L, I54M/L/T/V/A, L63P, A71I/L/V/T, G73S, I84V, L90M)	2 (L10F/I/R/V, G16E, K20M/R/I/T/V, L24I, V32I, L33F/I/V, M46I/L, I47V, G48V/M F53L, I54V/T/A/L/M, D60E, A71V/T, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I85V, L90M)	3 (V11I, V32I, L33F, I47V/A, I50V, I54L/M, T74P, L76V, V82F, I84V, L89V)
Hipersusceptibilidad**	I50L	L76V	I50L N88S

LPV: Lopinavir; ATV: Atazanavir; DRV: Darunavir; RTV: Ritonavir

* El número de mutaciones para considerar resistencia es de ≥2 con la dosificación de DRV 800 mg cada 24 horas. En presencia de ≥2 mutaciones debe elegirse la dosificación 600/100 mg cada 12 horas.

** La presencia de mutaciones que confieren hipersusceptibilidad (verde) junto a mutaciones que confieren resistencia tendrían una interpretación de Resistencia Intermedia.

Interpretación de Resistencias a INI			
Fármaco	RAL	EVG	DTG
Resistencia	T66K	T66A/K/I	Q148 H/K/R+
	E92Q/V	E92G/QV	≥2 G140A/C/S, E138A/K/T o L74I
	F121Y	F121Y	
	Y143C/H/R	S147G	
	Q148H/K/R	Q148H/K/R	
	N155H	N155H	
Resistencia Intermedia		R263K	
	H51Y	H51Y	Q148 H/K/R+
	T66AI	E138A/K	1 G140A/C/S, E138A/K/T o L74I
	E92G	G140A/C/S	R263K
	E138A/K	G163R	
	G140A/C/S	S230R	
	G163R		
	S230R		
R263K			

RAL: Raltegravir; EVG: Elvitegravir; DTG: Dolutegravir.

Los aislados VIH-2 son sensibles a RAL, EVG y DTG, las principales mutaciones asociadas con resistencias a INI en VIH-2 son: G118R, Y143C, Q148K/R, N155H, G140S+Q148R.

Interpretación de Resistencias a Antagonistas de CCR5

En la mayoría de los casos, la resistencia a los antagonistas de CCR5 (Maraviroc) se produce por cambios en el uso del correceptor que los aislados de VIH utilizan para infectar las células diana, al emerger aislados con un tropismo X4 preexistentes como población minoritaria en el momento basal y que están por debajo del límite de detección.

Se debe de realizar una determinación genotípica del tropismo del VIH-1 analizando la región V3 de la envuelta viral antes de iniciar tratamiento o en el caso de un fracaso virológico con un antagonista del receptor CCR5. Los resultados de tropismo deben ser claros, informándose los resultados como Tropismo-CCR5 o Tropismo CXCR4. Si en un paciente se detecta en alguna determinación virus con Tropismo CXCR4, el test de tropismo no se debe repetir en futuros fracasos, ya que no se recomienda el tratamiento con un antagonista de CCR5.

Bibliografía

ANRS AC11 Resistance Group. HIV-1 genotypic drug resistance interpretations algorithm's. September 2017, version N°27. <http://www.hivfrenchresistance.org/2017/Algo2017-HIV1.pdf>

Anta L, Blanco JL, Llibre JM, García F, Pérez-Eliás MJ, Aguilera A, et al. Drug Resistance Platform of the Spanish AIDS Research Network. Resistance to the most recent protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors across HIV-1 non-B subtypes. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1994-2002.

Anta L, Llibre JM, Poveda E, Blanco JL, Alvarez M, Pérez-Eliás MJ, Aguilera A, et al. Resistance Platform of the Spanish AIDS Research Network. Rilpivirine resistance mutations in HIV patients failing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapies. *AIDS* 2013; 27:81-85.

Camacho R, Van Laethem K, Geretti AM, Verheyen J, Paredes R, Vandamme AM. Algorithm for the use of genotypic HIV-1 resistance data. Rega v.9.1.0 October 2013. https://rega.kuleuven.be/cev/avd/files/software/rega_algorithm/Rega_HIV1_Rules_v9.1.0.pdf

Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol* 2016; 46: 292-307.

Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2017). AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.04.001>.

Fernández-Caballero JÁ, Chueca N, Álvarez M, Mérida MD, López J, Sánchez JA, et al. Usefulness of Integrase resistance testing in proviral HIV-1 DNA in patients with Raltegravir prior failure. *BMC Infect Dis* 2016;16:197.

Genotypic Resistance-Algorithm Deutschland. August 2015. <http://www.hiv-grade.de/cms/grade/hiv2eu>.

Imaz A, García F, di Yacovo S, Llibre JM. Resistance profile of rilpivirine. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; Suppl 2:36-43.

Llibre JM, Schapiro J, Clotet B. Clinical Implications of Genotypic Resistance to the Newer Antiretroviral Drugs in HIV-1 infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis* 2010;50:872-881.

Monge S, Guillot V, Alvarez M, Chueca N, Stella N, Peña A, et al. CoRIS. Clinically relevant transmitted drug resistance to first line antiretroviral drugs and implications for recommendations. *PloS One* 2014; 17:9:e90710.

Paredes R, Tzou PL, van Zyl G, Barrow G, Camacho R, Carmona S, et al. Collaborative update of a rule-based expert system for HIV-1 genotypic resistance test interpretation. *PLoS One* 2017 12:e0181357.

Pou C, Noguera-Julian M, Pérez-Álvarez S, García F, Delgado R, Dalmau D, et al. Improved Prediction of Salvage Antiretroviral Therapy Outcomes Using Ultrasensitive HIV-1 Drug Resistance Testing. *CID* 15;59(4):578-88. doi: 10.1093/cid/ciu287

Poveda E, Alcamí J, Paredes R, Córdoba J, Gutiérrez F, Llibre JM, et al. Genotypic determination of HIV tropism - clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS reviews* 2010;12:135-148.

Poveda E, Anta L, Blanco JL, Pérez-Elías MJ, García F, Leal M, et al. Resistance Platform of the Spanish AIDS Research Network (ResRIS). Etravirine resistance associated mutations in HIV-infected patients failing efavirenz or nevirapine in the Spanish antiretroviral resistance database. *AIDS* 2010;24:469-471.

Requena S, Treviño A, Cabezas T, Garcia-Delgado R, Amengual MJ, Lozano AB, et al. Drug Resistance mutations in HIV-2 patients failing raltegravir and influence on dolutegravir response. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2083-2088.

Stanford HIV Drug Resistance Database. Major HIV-1 Drug resistance Mutations. Updated Feb 6, 2017. <https://hivdb.stanford.edu>

Tambuyzer L, Nijs S, Daems B, Picchio G, Vingerhoets J. Effect of mutations at position E138 in HIV-1 reverse transcriptase on phenotypic susceptibility and virologic response to etravirine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:18-22.

Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, et al. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2017 ; 24:132-141.

Anexo 1. Abreviaturas de los aminoácidos:

A (Alanina)

C (Cisteína)

D (Acido Aspártico)

E (Acido Glutámico)

F (Fenilalanina)

G (Glicina)

H (Histidina)

I (Isoleucina)

K (Lisina)

L (Leucina)

M (Metionina)

N (Asparragina)

P (Prolina)

Q (Glutamina)

R (Arginina)

S (Serina)

T (Treonina)

V (Valina)

W (Triptófano)

Y (Tirosina)