

Pruebas de resistencia del VIH a los medicamentos



Traducido y adaptado al español por Juan F. Merino

Pruebas de resistencia del VIH a los medicamentos

Un buen número de medicamentos se encuentran ahora disponibles para el tratamiento de la infección del VIH. Con más medicamentos para elegir, las decisiones que se tomen para cada tratamiento pueden resultar más difíciles. En los casos de algunas personas, el VIH se hace resistente a uno o más de los medicamentos que estén tomando para combatir el virus. Sus cargas virales aumentan y tienen que cambiarse a una nueva combinación de medicamentos. Los exámenes de resistencia del VIH a los medicamentos podrían ser útiles para tomar decisiones sobre la mejor combinación de medicamentos que se puede ensayar.

¿Qué significa la resistencia a los medicamentos?

El VIH puede transformarse a sí mismo de manera que los medicamentos en su contra ya no funcionan tan bien. Esto recibe el nombre de resistencia a los medicamentos, y es una de las razones más comunes por las que fallan las terapias. Una especie del VIH que se hace resistente a cierto medicamento requiere entonces niveles más altos de ese medicamento para evitar que se reproduzca. Por lo general, cuando se necesitan dosis cuatro veces mayores o más para suprimir una especie de virus en un tubo de ensayo, se considera que el virus es resistente a ese medicamento.

Seguir aumentando las dosis de medicamentos para que sobrepongan la resistencia no resulta posible porque dosis más altas conllevan un incremento en el riesgo de desarrollar efectos secundarios. De modo que cuando se produce la resistencia, la persona a menudo debe cambiarse a una nueva combinación de medicamentos.

¿De qué manera se hace resistente el VIH?

La resistencia generalmente se debe a cambios en los genes virales, llamados *mutaciones*. Debido a que el VIH *se muta* fácilmente y se reproduce muy velozmente, una persona puede tener en su organismo muchas cepas diferentes de VIH.

Los medicamentos disponibles actualmente no son capaces de evitar por completo la reproducción del VIH. Si se desarrolla un virus resistente, puede seguir creciendo en presencia del medicamento y por consiguiente la carga viral empieza a aumentar. Los virus resistentes al medicamento son los que más rápidamente crecen y se convierten en los virus más prevalentes en el flujo sanguíneo de una persona.

¿Qué son las pruebas de resistencia?

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar si existen buenas probabilidades de que el virus de una persona sea disminuido por

cada uno de los medicamentos contra el VIH. Existen dos tipos diferentes de prueba de resistencia. Las *pruebas genotípicas* buscan mutaciones genéticas que han sido vinculadas con la resistencia a los medicamentos. Las *pruebas fenotípicas* evalúan qué medicamentos pueden impedir que el VIH crezca en condiciones de laboratorio. Para medir acertadamente la resistencia a los medicamentos, las personas deben estar tomando medicamentos contra el VIH y tener una carga viral de más de 1.000 copias. De otra manera los resultados no van a ser precisos o las pruebas no se podrán llevar a cabo.

¿Cómo funcionan las pruebas genotípicas

Los medicamentos actuales contra el VIH atacan uno o dos genes o proteínas vitales del VIH.

Estos son la *transcriptasa reversa* (TR o transcriptasa inversa) y la *proteasa*. Las pruebas genotípicas buscan mutaciones en los genes para los blancos de estos medicamentos. Las mutaciones en algunas posiciones dentro de los genes han sido vinculadas con la resistencia a los medicamentos. Por ejemplo, una mutación en la posición 30 del gene de la proteasa resulta en una resistencia al nelfinavir. (Ver Tabla 1.)

Indice

¿Qué significa la resistencia a los medicamentos? . . .	1
¿De qué manera se hace resistente el VIH?	1
¿Qué son las pruebas de resistencia? 1	
¿Cómo funcionan las pruebas genotípicas	1
Pruebas genotípicas: ¿cómo se hacen?	2
Pruebas genotípicas: ¿Qué significan los resultados?	3
Pruebas genotípicas: Las ventajas y desventajas	3
¿Cómo funcionan las pruebas fenotípicas?	3
Pruebas fenotípicas: ¿Qué significan los resultados?	3
Pruebas fenotípicas: Ventajas y desventajas	4
¿Cómo se puede tener acceso a una prueba de resistencia?	4
¿Qué nos muestra la investigación?	4
Comentario	4
Resumen	5



Para contactar el Project Inform puede hacerlo de las siguientes maneras:

Hotline Nacional 800-822-7422

Hotline San Francisco y Internacional 415-558-9051

Oficina administrativo 415-558-8669 FAX 415-558-0684 WEBSITE www.projectinform.org

© 2001 Project Inform, Inc., 205 13th Street #2001, San Francisco, CA 94103-2461



Pruebas de resistencia del VIH a los medicamentos

Pruebas genotípicas: ¿cómo se hacen?

La manera más común de realizar las pruebas genotípicas es usando una máquina que lee la secuencia de los genes de la proteasa y la TR. Los resultados se comparan con una secuencia de genes del VIH original, o no mutada. Cualquier mutación se coteja con una lista de cambios que se sabe que producen resistencia a los medicamentos.

La mayoría de los medicamentos sigue un patrón fijo de mutaciones resistentes. Sin embargo, esta prueba es menos eficaz para predecir la resistencia a los inhibidores de proteasa (IP) que poseen mutaciones más variadas. Además sólo detecta mutaciones que conforman entre el 20 y el 50% del total de la población viral, de manera que no reconocerá niveles muy bajos de virus resistentes.

Una segunda técnica, llamada line probe assay o "Lipa", por sus siglas en inglés, utiliza una prueba específica (es decir que examina mutaciones específicas) para detectar mutaciones resistentes. Puede detectar las mutaciones que conforman apenas entre el 2 y el 5% del total de la población de virus.

Un tercer método, llamado GeneChip, utiliza un chip que tiene integrados numerosos marcadores. Una muestra de sangre se coloca en el chip y se pasa a través del escáner. Los resultados se compilan por medio de un computador que muestra cualquier mutación en los genes.

Parece ser que la precisión de los resultados no difiere entre los distintos tipos de pruebas. Es más importante que el laboratorio tenga un buen control de calidad y un personal cualificado.

Tabla 1: Mutaciones de la proteasa

Medicamento	posición del medicamento en el gene, proteasa													
	20	30	36	46	48	50	54	63	71	82	84	88	90	101
Amprenavir			⊙			■	◇	⊙	⊙	■	■			■
Indinavir	◇		⊙	■			⊙	⊙	⊙	■	■		■	
Nelfinavir		■	⊙				⊙	⊙	⊙			◇	■	
Ritonavir	◇		⊙				⊙	⊙	⊙	■				
Saquinavir			⊙		■		⊙	⊙	⊙	■			■	

- = Mutaciones mayores: claramente asociadas con resistencia al medicamento.
- ⊙ = Mutaciones menores: añaden a la resistencia causada por las mutaciones mayores.
- ◇ = Variantes naturales: variantes naturales del virus que pueden agregar a la resistencia a los medicamentos.

Tabla 2: Mutaciones de la transcriptasa reversa

Medicamento	posición del medicamento en el gene, transcriptasa reversa																
	41	65	67	70	74	75	103	115	116	151	181	184	188	210	215	219	333
3TC												■					
Abacavir		⊙		⊙	■		■					■		⊙	⊙		
AZT	■		■	■										■	■	■	
AZT+3TC																	■
AZT+ddl/ddC								⊙	■								
ddl/ddC		■			■							■					
d4T						■											
Delavirdina							■			■							
Efavirenz							■				■		■				
Nevirapina							■			■		■					
Adefovir		■		■													

- = Mutaciones mayores: claramente asociadas con resistencia al medicamento
- ⊙ = Mutaciones menores: añaden a la resistencia causada por las mutaciones mayores.



Pruebas de resistencia del VIH a los medicamentos

Tabla 3:
Pruebas genotípicas: ventajas y desventajas

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Prueba menos compleja	Puede ser menos útil para la resistencia a los inhibidores de proteasa
Es menos costosa	Podría necesitar interpretación por un experto
Más amplia disponibilidad	La mayoría no puede detectar las especies menores
Funciona con carga viral más baja	Vínculos entre los genes y la resistencia no se conocen plenamente
Resultado más rápidos	Varía la cualidad de los laboratorios
	Se debe estar en terapia contra el VIH

Pruebas genotípicas: ¿Qué significan los resultados?

Los resultados de las pruebas genotípicas listan las mutaciones encontradas en los genes de la proteasa y la TR del VIH de una persona. Por lo general indican lo que esto significa en términos de resistencia a los medicamentos. Las tablas 1 y 2 en la página 2 muestra las mutaciones conocidas que presentan resistencia a los medicamentos actuales contra el VIH. El reporte de una prueba genotípica puede ser difícil de comprender. Es posible que la persona y el médico deban consultar a un especialista que sepa cómo leer e interpretar los resultados.

Pruebas genotípicas: Las ventajas y desventajas

La Tabla 3 lista ventajas y desventajas de las pruebas genotípicas. Esta prueba es más barata y mucho más rápida que la prueba fenotípica pero de todos modos cuesta entre \$300 y \$600. Los resultados por lo general se obtienen al cabo de una semana.

Un problema importante de las pruebas genotípicas es que no distingue las mutaciones no conocidas de los genes. Una mutación que no cause resistencia por sí sola, podría conllevar resistencia cuando se combina con otras mutaciones. Un ejemplo es que la resistencia al 3TC reduce la resistencia al AZT.

¿Cómo funcionan las pruebas fenotípicas?

Las pruebas fenotípicas miden la cantidad de un medicamento necesaria para suprimir el crecimiento del VIH en condiciones de laboratorio. Un nivel determinado de un medicamento suprime el crecimiento del VIH no resistente. El VIH resistente, sin embargo,

requiere cantidades más altas del mismo medicamento para parar la reproducción. En la prueba se aumenta la cantidad del medicamento hasta que sea suficiente para parar la reproducción.

Las pruebas genotípicas y fenotípicas generalmente proporcionan los mismos resultados, pero no siempre. Las pruebas fenotípicas podrían detectar resistencias que no aparecían en las pruebas genotípicas cuando se presentan solo niveles bajos de virus resistentes. Además, las mutaciones que producen la resistencia todavía no se comprenden bien, especialmente para los medicamentos nuevos, y por lo tanto podrían no ser incluidas en las pruebas genotípicas.

Pruebas fenotípicas: ¿Qué significan los resultados?

Generalmente se identifica la resistencia como el nivel de medicamento que se requiere para reducir la reproducción viral en un 50% (lo cual recibe el nombre de *concentración inhibitoria 50* o IC50) o en un 90% (IC90.) El nivel de resistencia es clasificado comparando esta cifra del VIH de un individuo con los niveles de virus no resistentes (comúnmente llamados virus silvestres.)

- **Nivel bajo:** Un aumento de dos a cuatro veces en la cantidad de medicamento necesario para detener la reproducción del VIH
- **Nivel moderado:** Un aumento de 4 a 10 veces.
- **Nivel alto:** Un aumento de 10 veces o aún más.

En el caso de la mayor parte de los medicamentos, una resistencia de alto nivel probablemente significa que ya no tienen la capacidad de bloquear el crecimiento viral en el organismo. Una resistencia moderada puede ser superada alcanzando unos niveles de medicamento más altos en la sangre. Esto podría lograrse utilizando combinaciones nuevas de algunos medicamentos. Sin embargo, el hecho de aumentar simplemente la dosis de los medicamentos puede resultar peligroso, ya que podría incrementar los riesgos de que se presenten efectos secundarios.

El inhibidor de proteasa ritonavir, por ejemplo, puede aumentar los niveles en la sangre de muchos otros medicamentos, incluyendo los de otros inhibidores de proteasa. El uso de ritonavir de una manera adecuada, en combinaciones estratégicas, podría resultar útil en algunos casos para acrecentar la potencia de otros medicamentos contra el VIH sin resultar en un aumento en los efectos secundarios. Asimismo puede alterar los niveles de otros medicamentos en el organismo, de manera que debe ser utilizado con precaución (y con la asesoría de un farmacéutico muy bien informado) cuando se emplea junto con otras terapias (incluyendo aquellas disponibles sin necesidad de receta médica.)

Los medicamentos que tienen un nivel bajo o moderado de resistencia, de todas maneras pueden funcionar como parte de una terapia combinada. Al igual que ocurre con las pruebas genotípicas, los



Pruebas de resistencia del VIH a los medicamentos

resultados pueden ser difíciles de interpretar. Quizás la persona involucrada y el médico tendrían necesidad de consultar a un especialista con la suficiente experiencia para interpretar los resultados y diseñar una línea de acción para los tratamientos, si son necesarios.

Pruebas fenotípicas: Ventajas y desventajas

La tabla 4 muestra algunas ventajas y desventajas de las pruebas fenotípicas. Estas pruebas son consideradas el patrón de oro de las pruebas de resistencia. Indican de manera directa si un medicamento está actuando en contra del VIH de una persona. Se utilizan pruebas similares para examinar la resistencia bacteriana antes de un tratamiento con antibióticos.

Una prueba genotípica generalmente requiere la muestra de sangre de una persona con una carga viral por encima de 1.000. Es capaz de detectar mutaciones que conforman entre el 10 y el 20% del total de la carga viral. No obstante, un gran inconveniente es su costo, que oscila entre los 800 y los 1000 dólares por cada prueba. Además, los resultados tardan en conocerse entre 4 y 6 semanas. Usualmente las pruebas de los medicamentos no se extienden a las combinaciones. Dado que existen tantas posibles combinaciones de medicamentos, esto resultaría demasiado costoso y exigiría demasiado tiempo.

Tabla 4:
Pruebas fenotípicas: ventajas y desventajas

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Mide directamente el efecto del medicamento	Más costosas
Más fáciles de interpretar	Resultados pueden tardar un tiempo
Información sobre resistencia cruzada	Es una prueba compleja
	Disponibilidad limitada
	No puede detectar especies menores
	Se debe estar en terapia con tra el VIH

¿Cómo se puede tener acceso a una prueba de resistencia?

Numerosos laboratorios ofrecen pruebas genotípicas. En cambio la disponibilidad de las pruebas fenotípicas es mucho más reducida. La Tabla 5 lista los laboratorios que ofrecen actualmente pruebas de resistencia. Es posible que no todos sean tan precisos o confiables en su capacidad de proporcionar resultados acertados. Difieren en cuanto

Tabla 5: Laboratorios que ofrecen pruebas de resistencia al VIH

Compañía	Prueba	Costo	Teléfono
PRUEBAS GENOTÍPICAS			
Applied Sciences/Visible Genetics	HIV-1 TruGene Assay	\$380	800-254-9868
LabCorp/Virco	VircoGen	\$450	800-533-0567
ViroLogic	GeneSeq	\$450	800-777-0177
Specialty Labs	GenotypR PLUS	\$600	800-421-7110
Stanford	HIV Genotyping	\$300	650-723-5706
PRUEBAS FENOTÍPICAS			
LabCorp/Virco	Antivirogram	\$880	800-533-0567
ViroLogic	PhenoSense	\$775/\$955	800-777-0177

al control de calidad, las pruebas de sensibilidad, así como la exactitud y la manera de interpretar los resultados.

Ninguna de estas pruebas ha recibido aún la aprobación de la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA.) Sin embargo, dada la creciente evidencia de que son importantes, aumenta el número de compañías de seguros, así como otras entidades, dispuestas a cubrir el costo. La FDA ha preparado el terreno de manera que ahora resulta más fácil para los fabricantes de pruebas genotípicas presentar solicitudes para su aprobación, aunque no hay planes para que ocurra lo mismo con las pruebas fenotípicas.

¿Qué nos muestra la investigación?

Las decisiones para un tratamiento que se basan en las pruebas de resistencia tienen mayores probabilidades de derivar en respuestas más eficaces contra el VIH. De acuerdo con los estudios de GART y Viradapt, las personas que emplearon las pruebas genotípicas y usaron los resultados como guía en las opciones de tratamiento mostraron mayores reducciones en los niveles de VIH que las personas que no lo hicieron. Los resultados de las pruebas fenotípicas también mejoraron el proceso de decisión en el tratamiento contra el VIH. En un estudio con 274 voluntarios, la carga viral disminuyó más en el grupo que tomó las decisiones de tratamiento basándose en las pruebas fenotípicas.

Comentario

Todavía no está claro cuándo y con qué frecuencia se deben usar estas pruebas y cómo tomar decisiones basándose en sus resultados. Las pruebas de resistencia podrían ser útiles para el éxito del tratamiento. Sin embargo, ninguno de los dos tipos de prueba puede determinar con seguridad con qué medicamentos se beneficiarán más las personas. Además la ausencia de virus resistentes en la sangre, no significa que no se encuentran en otras partes del organismo, como por ejemplo en el semen o en el fluido espinal.

Dos grupos que se podrían beneficiar de las pruebas de resistencia son los de las personas recientemente infectadas (incluyendo los bebés recién nacidos) y aquellos que están cambiando de medicamentos debido a la falla del tratamiento anterior. Debido al riesgo de que se produzca una transmisión de VIH resistente de la



Pruebas de resistencia del VIH a los medicamentos

madre al bebé, se recomiendan las pruebas de resistencia para las mujeres embarazadas. Las pruebas de resistencia no son de ayuda para predecir la falla del tratamiento de aquellos que están siguiendo una terapia con éxito.

Se considera que un 5% de las personas recientemente infectadas presentan una especie de VIH resistente a los medicamentos. No obstante, esto varía para diferentes poblaciones. Así pues, las pruebas pueden ser útiles para tomar decisiones de tratamiento en los casos en que es más prevalente el VIH resistente.

Si una persona experimenta un avance viral (aumento en la carga viral) mientras está en terapia contra el VIH, las pruebas de resistencia se deben realizar antes de que suspenda el tratamiento para poder asegurar unos resultados acertados para las pruebas. En ausencia de medicamentos, un virus normal puede crecer mucho más rápido que un virus resistente, de manera que el virus resistente no será detectado por la prueba. Si se elige el tratamiento errado, el virus resistente puede de nuevo hacerse dominante rápidamente.

Si bien las pruebas de resistencia pueden proporcionar información útil, la decisión de seguir un determinado tratamiento no debe ser tomada basados en una sola prueba. Es importante pensar en otros factores, tales como la preferencia de la persona, los posibles efectos secundarios de distintos medicamentos contra el VIH y el hecho de dejar abiertas opciones para el futuro.

Resumen

- Las pruebas genóticas buscan mutaciones resistentes que sean conocidas en los genes de la TR y la proteasa.
- Las pruebas fenotípicas evalúan si un medicamento puede parar el crecimiento del VIH en un tubo de ensayo.
- Las pruebas son costosas y es posible que no sean reembolsadas por las compañías de seguros de salud.
- La persona debe estar en terapia y tener una carga viral detectable cuando se lleva a cabo la prueba.
- La calidad de las pruebas varía entre distintos laboratorios
- Las decisiones de tratamiento no deben basarse en una sola prueba. Deben incluir factores tales como las preferencias personales en cuanto a terapia, la consideración de efectos secundarios potenciales asociados con la terapia, tanto a corto como a largo plazo, y el hecho de dejar abiertas opciones para el futuro.

Para solicitar autorización para reproducir este u otros documentos de Project Inform, contactar el 415-558-8669 o INFO@projectinform.org.

El mensaje básico

- ¡Aprenda cuáles son sus opciones para hacerse la prueba del VIH y escoja la que mejor se ajuste a sus necesidades! ¡Asegúrese de que su privacidad sea protegida!
- Si usted es seropositivo, no sienta pánico. Si hace que su salud sea lo más importante, es muy probable que se mantenga aceptablemente sano durante muchos años.
- Aprenda cuáles son sus opciones de atención médica y los servicios de apoyo locales.
- Hágase practicar un examen físico completo y un análisis de sangre que mida el recuento de células CD4+ y los niveles del virus en la sangre. Repítalo cada tres meses y observe las tendencias. Las mujeres deben hacerse exámenes ginecológicos y pruebas de Papanicolaou cada seis meses, y con mayor frecuencia si hay alguna anomalía.
- Desarrolle en colaboración con su médico una estrategia a largo plazo para manejar la enfermedad del VIH.
- Si el recuento de células CD4+ es inferior a 350 o si está bajando rápidamente, considere la posibilidad de comenzar una terapia contra el VIH. Antes de tomar acción hágase análisis de sangre por lo menos dos veces.
- Si la terapia contra el VIH no consigue reducir el nivel del VIH por debajo del "límite de detección" o de 5,000 copias en los 3 a 6 meses siguientes, considere la posibilidad de cambiarse a una terapia diferente o más agresiva.
- Si la tendencia en los recuentos de células CD4+ permanece inferior a 300, considere un tratamiento para prevenir la PCP. Si es por debajo de 200, comience el tratamiento contra la PCP (si es que todavía no lo ha hecho) y reconsidere iniciar una terapia contra el VIH si no la ha iniciado. Aprenda sobre la interacción de los medicamentos y los tratamientos preventivos para las infecciones oportunistas.
- Si ya comenzó terapias preventivas y su recuento de células CD4+ aumenta en respuesta a la terapia contra el VIH, pregunte a su médico si sería seguro suspender algunas de las terapias preventivas.
- Si su recuento de células CD4+ permanece por debajo de 75, considere hacerse análisis de sangre más frecuentes, quizás mensualmente. Considere las terapias para prevenir el MAC/MAI y el CMV.
- Busque regularmente apoyo para sus necesidades de tipo personal, espiritual y emocional. Se necesita más que los medicamentos para mantenerse bien.

ES CONVENIENTE QUE LEA LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS DISPONIBLES EN PROJECT INFORM:

"El primer día", "El médico, el paciente y el VIH",
"Cómo tomar una decisión",
"Estrategia de terapia contra el VIH"