

Carta al Director

María José Pena López
Melisa Hernández Febles
José Alejandro Medina
Galindo
Rita Desirée Pérez Jiménez

Resistencia del VIH-1 a los inhibidores de la integrasa en pacientes naïve en Gran Canaria en 2017

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Article history

Received: 20 March 2018; Accepted: 17 July 2018

Sr. Editor: En los últimos años, los fármacos inhibidores de la integrasa (INI) se han incorporado en las pautas de elección en el tratamiento de inicio de los pacientes VIH [1]. Hasta el momento, sólo se ha publicado un pequeño número de casos de transmisión de resistencias en todo el mundo [2-5], por lo que la realización de un test de resistencia en pacientes sin tratamiento previo, solo se recomienda para los casos en los que existe una sospecha alta de la resistencia [1].

Con el uso incrementado de estos fármacos, se espera que la resistencia transmitida aumente, ya que en los pacientes en fracaso al tratamiento con raltegravir y elvitegravir se han detectado resistencias en porcentajes que varían desde un 4% hasta un 44% [6-8]. En España, la prevalencia real es desconocida, debido a la escasez de estudios publicados.

Con el objetivo de conocer la prevalencia de transmisión de cepas resistentes a los INI y los factores predictivos de transmisión, realizamos un estudio en el que se incluyeron prospectivamente todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el año 2017 en un hospital de Gran Canaria que atiende una población de 336,031 habitantes.

Se recogieron datos demográficos (sexo, edad, país de origen), factor de riesgo de transmisión, presencia de infección primaria reciente (definida como la seroconversión documentada en los últimos 12 meses), infección tardía (<350 CD4), nivel de CD4 y subtipo de VIH. A todos los pacientes se les realizó un test de resistencia por secuenciación del gen de la integrasa, utilizando el sistema *Viroseq HIV-1 Integrase Genotyping* (Abbott Molecular). Para la interpretación de la resistencia se utilizaron los criterios de interpretación de la Universidad de Stanford.

De los 63 pacientes diagnosticados, se realizó el test de

resistencia en 61 (96,8%); 52 (85,2%) varones y con una edad media de 37,6 (intervalo: 19-65) años. Doce (19,7%) eran extranjeros y 55 (90,2%) referían como factor de riesgo la transmisión sexual. En 13 (21,3%) pacientes se documentó una infección primaria reciente y 28 (45,9%) pacientes tuvieron una infección tardía. Catorce (22,9%) pacientes estaban infectados con subtipos no-B.

No se detectaron mutaciones mayores de resistencia primaria en ningún paciente. Se detectaron mutaciones de resistencia accesorias en 10 (16,7%) pacientes, las cuales se muestran en la tabla 1.

Ningún paciente presentó resistencia a dolutegravir, uno (1,6%) presentó resistencia de bajo nivel a raltegravir y elvitegravir y uno (1,6%) una potencial resistencia de bajo nivel a raltegravir y elvitegravir. De los pacientes con mutaciones de resistencia, todos eran varones, la edad media fue de 35,2 años y la vía de transmisión fue sexual. Dos (20%) pacientes presentaron una infección primaria reciente y 5 (50%) tuvieron un diagnóstico tardío. Todas las mutaciones de resistencia se detectaron en portadores del subtipo B, uno de ellos coinfectado con un subtipo F. Todos eran españoles, excepto el paciente que tenía la coinfección B+F, que procedía de Venezuela, y un paciente francés con subtipo B.

A pesar del uso extendido de estos fármacos, en nuestra área no se están transmitiendo variantes con mutaciones de resistencia primarias a los INI, en contraste a lo que ocurrió con la introducción de otras clases de fármacos antirretrovirales. Este hecho ya se ha descrito en otras áreas, en dónde la resistencia ha permanecido constante desde antes de la introducción de los INI [9]. A pesar de la ausencia de mutaciones mayores, no son raras las mutaciones accesorias polimórficas, ya detectadas antes de la introducción de los INI [10] y que potencialmente afectan a la sensibilidad. En nuestro estudio, estas mutaciones se han detectado principalmente en pacientes infectados por el subtipo B y la más frecuente fue la L74I. Es importante destacar la presencia de la variante no polimór-

Correspondencia:
María José Pena López
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Servicio de Microbiología c/Barranco de la Ballena s/n
35019- Las Palmas de Gran Canaria
Tfno: 928450577 - Fax: 928449292
E-mail: mpenlod@gobiernodecanarias.org

Tabla 1		Mutaciones de resistencia accesorias detectadas en los pacientes diagnosticados.		
Mutación	Nº (%) pacientes	Subtipos	Tipo de mutación	Resistencia
L74I	7 (11,5%)	B	Polimórfica	No
Q95K	1 (1,7%)	B	No polimórfica	DTG:NR EVG, RAL: Potencial RBN
V151I	1 (1,7%)	B	Polimórfica	No
L74I, G163R	1 (1,7%)	B+F	G163R: Polimórfica en subtipo F L74I: Polimórfica en subtipo B	DTG:NR EVG, RAL: RBN

DTG: dolutegravir. EVG: elvitegravir. RAL: raltegravir. NR: no resistencia. RBN: resistencia de bajo nivel.

fica Q95K y la aparición en un paciente, con una mezcla de dos subtipos (B y F), de dos mutaciones accesorias polimórficas, la L74I y la G163R, que generan bajo nivel de resistencia a raltegravir y elvitegravir. La aparición de estas mutaciones nos sugiere la necesidad potencial de extender la vigilancia, lo que nos permitirá conocer la posible transmisión de resistencias con el progresivo incremento en el uso de los INI, aunque actualmente no creemos necesario disponer de un test de resistencia basal antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan (2017). Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(7):435-445. DOI:10.1016/j.eimc.2017.04.001
2. Young B, Frankness S, Greenberg KS, Thomas A, Martens S, Clair M, et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multidrug-resistant HIV-1: case report and response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2011; 16: 253-6. DOI:10.3851/IMP1748
3. Boyd AD, Maldarelli F, Sereti I, Ouedraogo GL, Rehm CA, Boltz V, et al. Transmitted raltegravir resistance in an HIV-1 CRF_AG-infected patient. *Antivir Ther* 2011; 16:257-61. DOI: 10.3851/IMP1749
4. Lai CC, Liu WC, Fang CT, Yang JY, Chang LH, Wu PY, et al. Transmitted drug resistance of HIV-1 strains among individuals attending voluntary counselling and testing in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:226-34. DOI: 10.1093/jac/dkv284
5. Bradley-Stewart A, Urcia C, MacLean A, Aitken C, Gunson R. HIV-1 integrase inhibitor resistance among treatment naïve patients in the West of Scotland. *J Clin Virol* 2017; 92:7-10. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.04.012
6. Fourati S, Charpentier C, Amiel C, Morand-Joubert L, Reigadas S, Trabaud MA, et al. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1 infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1507-12. DOI: 10.1093/jac/dku535
7. Doyle T, Dunn DT, Ceccherini-Silberstein F, de Mendoza C, García F, Smit E, et al. Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naïve and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:3080-6. DOI: 10.1093/jac/dkv243
8. You J, Wang H, Huang X, Qing Z, Deng Z, Luo J, et al. Therapy-emergent drug resistance to integrase strand transfer inhibitors in HIV-1 patients: a subgroup meta-analysis of clinical trial. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160087. DOI:10.1371/journal.pone.0160087.
9. Scherrer AU, Yang WL, Kouyos RD, Böni J, Yerly S, Klimkait T, et al. Successful prevention of transmission of integrase resistance in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 2016; 214:399-402. DOI: 10.1093/infdis/jiw165
10. Casadellà P, van Ham PM, Noguera-Julian M, van Kessel A, Pou C, Hofstra LM, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2885-2888. DOI:10.1093/jac/dkv202