

Guía de resistencias a los antirretrovirales

Actualización 2020



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 Clínico Universitario San Cecilio, Granada

Colaboradores Nacionales

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

Colaboradores Internacionales

Anne-Genevieve Marcelin

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Dimitrios Paraskevis

University of Athens, Greece

Maria Mercedes Santoro

University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

Índice

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	8
Interpretación de la Resistencia a IP	9
Interpretación de la Resistencia a INI	10
Interpretación de la Resistencia a antagonistas de CCR5	11
Bibliografía	12
Anexo. Abreviaturas aminoácidos	15

Introducción

Los estudios de resistencias a los antirretrovirales (ARV), siguen siendo una herramienta fundamental en la monitorización de los pacientes con infección por VIH y permiten la selección del tratamiento más óptimo. La aprobación de nuevos fármacos, la utilización de distintas 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 ARV. En este sentido, instituciones europeas y americanas como ANRS, geno2pheno, IAS-USA, Standford y Rega, proponen diferentes algoritmos de interpretación para determinar el grado de resistencia a los ARV.

Este documento, representa una actualización de la Guías de Resistencias a los Antirretrovirales: actualización 2020, teniendo en cuenta los últimos datos disponibles para la interpretación de las resistencias a los fármacos más utilizados para el tratamiento de la infección por VIH incluyendo las últimas incorporaciones al arsenal terapéutico de este último año como son el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) Doravirina y el inhibidor de la integrasa (INI) Bictegravir. 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.

Entre las novedades, este año las tablas de interpretación se han preparado en forma de una App para móvil y PDA. Esta app es accesible y de descarga gratuita desde Apple Store (Ris Algoritmo resistencias VIH) y Google Play (RIS Guía de Resistencia a los Antirretrovirales) y tras un sencillo sistema de registro tendrán disponible el sistema de interpretación de RIS en sus dispositivos móviles.

¿Cuándo se debe solicitar un estudio de resistencias?

En todos los pacientes de nuevo diagnóstico 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 se deben de conocer los resultados del estudio de resistencias antes de iniciar tratamiento, en caso de considerar como terapia de inicio una combinación de fármacos que incluya un ITINAN. Teniendo en cuenta las combinaciones actualmente recomendadas para el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) en nuestro entorno podemos decir que en la mayoría de las situaciones el inicio del ART no estará condicionado por el estudio de resistencias basales. Por lo tanto, se podría iniciar tratamiento ARV sin necesidad de disponer de los resultados del estudio de resistencias cuando se utilicen combinaciones de 3 fármacos que incluyan un inhibidor de la PR (IP) potenciado o un INI (p.ej. Dolutegravir o Bictegravir con alta barrera genética para el desarrollo de resistencias.) Sin embargo, es recomendable que el estudio de resistencias pueda estar disponible en el caso de iniciar tratamiento con DTG+3TC, aunque, hay que destacar que los datos actuales de la cohorte CoRIS (previos a la implementación de la PreP en nuestro país) muestran una muy baja prevalencia de la mutación M184IV pre-tratamiento, lo que apoyaría la idea de poder iniciar DTG+3TC sin necesidad de esperar el informe del estudio de resistencia basal pero se debería de revisar los resultados de la prueba en cuanto estuviera disponible para evitar la monoterapia con DTG. Serán necesarias más evidencias que apoyen esta idea.

Con los datos disponibles hasta el momento que describen una baja prevalencia de transmisión de mutaciones de resistencia a 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 (ARN-VIH >50 cop/mL confirmada), es necesario realizar un estudio de resistencias para diseñar el TAR más adecuado, incluyendo un estudio de resistencias en la IN si el paciente ha recibido 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 (ARN-VIH entre 50-200 cop/mL) 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.

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	DOR
Resistencia	L100I	L100I	K101P	L100I	V106A
	K101P	K101P	Y181C/I/V	K101P	Y188L
	K103H/N/S/T	K103N/S/T	≥3(L100I,K101E/H/P,V106I, G190A/S, M230L)	E138K	M230L
	V106A/M	V106A/M		Y181C/I/V	F227C
	Y181C/I/V	Y181C/I/V		Y188L	G190E
	Y188C/H/L	Y188C/H/L		F227C	
	G190A/C/E/Q/S/T/V	G190A/C/E/Q/S/T/V		M230I/L/V	
	F227C/L	F227C/L			
M230L	M230L				
Resistencia Intermedia	A98G	P225H	L100I	K101E	L100I+K103N
	K101E		2 (K101E/H/P, V106I, G190A/S)	E138A	V106M
	H221Y		Y188L	V179L	G190S
	P225H		M230L	H221Y	P225H
			F227C		L234I

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

Fármaco	Interpretación de Resistencia a IP		
	LPV/RTV	ATV/RTV	DRV/b***
Resistencia	I47A L76V V82A/F/S/T I50V+I84V ≥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)* ≥3(I50V , I54L/M , L76V , I84V)*
Resistencia Intermedia	I50V I84V 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

* Con la dosificación de 800 mg cada 24 horas, el número de mutaciones para considerar resistencia a DRV es de ≥2 o bien una de las señaladas en negrita (I50V, I54L/M, L76V, o I84V). En este contexto, deberá de elegirse la dosificación 600/100 mg cada 12 horas, a la cual se refiere el patrón de mutaciones que aparece en la tabla.

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

***DRV/b: Darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat.

Interpretación de Resistencias a INI				
Fármaco	RAL	EVG	DTG	BIC*
Resistencia	T66K E92Q/V Y143C/H/R Q148H/K/R N155H	T66A/K/I E92GQV S147G Q148H/K/R N155H R263K	Q148 H/K/R+ ≥2 G140A/C/S, E138A/K/T o L74I	(G140A/S+Q148H/K) + E138K ó + (L74M+T97A)
Resistencia Intermedia	H51Y T66A/I E92G E138A/K G140A/C/S G163R S230R R263K G118R F121Y	H51Y E138A/K G140A/C/S G163R S230R G118R F121Y	Q148 H/K/R+ 1 G140A/C/S, E138A/K/T o L74I R263K	(G140S+Q148H) + E138A ó T97A (G140A/C+Q148R) + E138K ó L74M G140S+Q148R R263K

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

* Teniendo en cuenta los datos disponibles hasta el momento, este comité considera que en la práctica clínica DTG y BIC se deben de considerar fármacos con un similar perfil de resistencias. Existen datos *in vitro*, que señala una mayor susceptibilidad para BIC en presencia de las mutaciones 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 con un antagonista del receptor CCR5 y en el caso de un fracaso virológico. 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. November 2019, version 30. <http://www.hivfrenchresistance.org/2019/Algo-nov2019-HIV1.pdf>

Anta L, Blanco JL, Llibre JM, García F, Pérez-Elías 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-Elías 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/reg_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.

Documento sobre la Utilidad Clínica de las Resistencias a Antirretrovirales. Grupo de Educación en SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC): Julio 2018. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/10/gesida_resistencia_antirretrovirales.pdf

Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2018). AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;31. doi: 10.1016/j.eimc.2018.02.010. [Epub ahead of print].

Feng M, Wang D, Grobler JA, Hazuda DJ, Miller MD, Lai MT. In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:590-598.

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>.

Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 7;68(2):177-187.

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

Lai MT, Xu M, Ngo W, Feng M, Hazuda D, Hanna G, et al. Characterization of doravirine-selected patterns from participants in treatment-naïve Phase 3 clinical trials. 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, The Netherlands, 23-27 July 2018. Abstract THPDB0101.

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.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. December 18, 2019.

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, Alcami J, Paredes R, Cordoba J, Gutierrez 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 Oct 10, 2019. <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.

Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *AAC* 2016; 60:7086-7097

Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, Shafer RW, Richman DD. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2019 Sep;27(3):111-121.

White K, Cihlar T, Miller MD. Potent Activity of Bictegravir (BIC; GS-9883), a Novel Unboosted HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI), Against Patient Isolates with INSTI-Resistance European Workshop HIV & Hep 2016. Rome, Italy. Poster O-01.

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)