

Score de sensibilidad genotípico de tratamientos antirretrovirales en embarazadas *naïve* infectadas por VIH-1*

Recibido: 11/10/2014 Aceptado: 03/11/2014

Diego M. Cecchini¹, Inés Zapiola², Silvina Fernandez-Giuliano²,
Marina G. Martinez³, Claudia G. Rodriguez¹, María B. Bouzas².

Resumen *Introducción: el score de sensibilidad genotípica (GSS) es una herramienta para predecir el resultado virológico del TARV. El objetivo de este estudio es comparar el GSS de tres tratamientos antirretrovirales (TARVs) en una población de embarazadas infectadas por VIH (EIV) naïve en Buenos Aires, Argentina.*

Materiales y Métodos: se analizaron las pruebas de resistencia de 47 EIV naïve en la ciudad de Buenos Aires (período 2008-2011), utilizando el algoritmo de la Universidad de Stanford-HIVdb program (prevalencia de resistencia primaria del 21,2 %). La eficacia predicha de cada fármaco se computó como 1,00-0,75-0,50-0,25 y 0,00 para las cinco categorías HIVdb: desde susceptible a resistencia de alto nivel. El GSS se obtuvo con la suma de las puntuaciones de los fármacos individuales incluidos (GSS = 3, significa tres medicamentos totalmente activos). Tres TARVs se compararon: zidovudina+lamivudina más nevirapina (ART1), nelfinavir (ART2) o lopinavir/ritonavir (ART3). Resultados: se obtuvo un GSS de 3 en el 80,9 % con ART1 y el 91,5 % con ART2 y ART3. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la posibilidad de lograr un GSS de 3 entre los TARVs evaluados.

Conclusiones: no hubo diferencia estadística en la probabilidad de proporcionar un régimen completamente activo con un inhibidor de la proteasa o nevirapina. En nuestra opinión, un TARV con una alta barrera genética sería preferible en el contexto de la alta prevalencia de resistencia primaria observada.

Palabras clave: VIH-1; embarazo; resistencia; tratamiento antirretroviral.

¹Unidad de Infectología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". CABA, Argentina.

²Unidad de Virología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. CABA, Argentina.

³Unidad de Neonatología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". CABA, Argentina.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:

Dr. Diego Cecchini, Unidad de Infectología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Almirante Brown 240, C1155ADP CABA, Argentina. Tel: +54 11 4121-0828; fax: +54 11 4307-5952.

E-mail: diegocec@gmail.com

*Presentado en XIX Conferencia Mundial de SIDA (AIDS 2012), Washington, 22-27 de julio 2012, poster #TUPE260.

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) durante la gestación es uno de los pilares fundamentales para disminuir la transmisión vertical del VIH-1 y puede constituir el momento de sentar las bases para un tratamiento duradero y efectivo a largo plazo (1). La eficacia de dicho tratamiento dependerá de la eficacia de cada una de las drogas que lo integran, pudiendo verse la actividad de las mismas comprometida por la existencia de mutaciones asociadas a resistencia. En el caso de pacientes *naïve* de exposición a antirretrovirales, la infección por una cepa portadora de resistencia primaria podría comprometer la eficacia del TARV seleccionado, particularmente cuando está basado en drogas de baja barrera genética tales como los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de primera generación: nevirapina y efavirenz (2-3).

Como *score* debe entenderse el concepto de adjudicar un valor que represente la actividad antiviral tanto de una droga o régimen antirretroviral. Se utiliza el término *score* en lugar a su traducción al español (escala, puntaje, índice) debido a que alude, en este contexto, a un sistema de puntuación que arroja un valor que debe asociarse a una interpretación específicamente desarrollada para la resistencia viral. Para cada droga individual, el *score* se obtiene de asignar un puntaje a cada una de las mutaciones asociadas a dicha droga, las que luego se suman para dar un resultado final, que debe interpretarse en función de puntos de corte previamente definidos (4).

Asimismo, cuando se trata de evaluar el *score* de un régimen antirretroviral, el mismo dependerá del *score* de las drogas individuales que lo integran, que se encuentran reunidos en un mismo informe basado en la prueba genotípica de resistencia del paciente. De esta manera se puede determinar el número de drogas con susceptibilidad completa, que podrían incluirse en el TARV seleccionado (4).

El inicio de TARV en la paciente embarazada *naïve* requiere, idealmente, de tres drogas activas, las cuales serán seleccionadas habitualmente sin disponer del resultado de una prueba genotípica de resistencia (5). En poblaciones donde se ha descrito alta prevalencia de resistencia primaria, la efectividad de algunas de las drogas involucradas podría verse comprometida, reduciendo el *score* de sensibilidad genotípico (GSS) del TARV (3). En este contexto nuestro objetivo fue evaluar el GSS de tres estrategias de TARV en una población de embarazadas infectadas por VIH-1 (EIV) *naïve* con alta

prevalencia de resistencia primaria según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (6).

Materiales y Métodos

Durante el período 2008-2011 se analizaron las pruebas de resistencia de 47 EIV *naïve* en la ciudad de Buenos Aires, en el contexto de un estudio piloto de vigilancia de resistencia primaria previamente descrito (7), utilizando el algoritmo de la Universidad de *Stanford-HIVdb program*. En la población estudiada describimos previamente una prevalencia de resistencia primaria del 21,2 % (según criterios de la Organización Mundial de la Salud), considerada alto nivel de resistencia (8). La eficacia predicha de cada fármaco se computó con un *score* de 1,00-0,75-0,50-0,25 y 0,00 para las cinco categorías HIVdb: desde susceptible a resistencia de alto nivel, de acuerdo a lo descrito por Zazzi et al (9). El GSS se obtuvo con la suma de los *scores* de los fármacos individuales incluidos (GSS = 3, significa tres drogas totalmente activas). Se compararon tres estrategias de TARV en pacientes embarazadas: zidovudina + lamivudina acompañadas por nevirapina [ART1], nelfinavir [ART2] o lopinavir/ritonavir [ART3]. El ART 1 correspondió al 41,9 % de las indicaciones de TARV en gestantes para el período 1998-2008 en nuestra institución (10), incrementándose la prescripción de LPV/r a partir de dicho año, correspondiendo al 56,5 % de los TARVs (datos no publicados). El uso de NFV fue infrecuente en gestantes de nuestra institución (1,2 % de las prescripciones de TARV, para el período 1998-2008; 10), pero ha sido el inhibidor de proteasa más frecuentemente prescripto en otros centros. En un centro privado de Buenos Aires, el TARV con NFV se indicó al 26 % de las gestantes que recibieron inhibidores de la proteasa (11). La eficacia predicha del inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir se computó de igual manera que nevirapina y nelfinavir, no otorgándosele un mayor *score* por dicho *booster*.

Resultados

En la población de EIV *naïve* estudiada, teniendo en cuenta el perfil de mutaciones del gen de la transcriptasa inversa, la eficacia de la nevirapina, zidovudina y lamivudina se vio reducida/anulada en 14,9 %, 4,3 % y 2,1 %, respectivamente. Teniendo en cuenta las mutaciones del gen de la proteasa la eficacia de nelfinavir y lopinavir/ritonavir se vio reducida/anulada

en el 4,3 %. En las EIV con resistencia primaria, el detalle de las mutaciones encontradas en los genes de la transcriptasa inversa y de la proteasa y el cálculo de GSS de las tres estrategias de TARV analizadas se detalla en la tabla 1. Aquellas mutaciones que comprometen la actividad de los análogos de nucleósidos, impactaron en el *score* genotípico de los tres regímenes por igual.

Tabla 1. Perfil individual mutaciones asociadas a resistencia primaria de embarazadas viviendo con VIH *naïve* y su correspondiente *score* de sensibilidad genotípica (GSS) para cada tratamiento antirretroviral (ART) evaluado.

Pt. #	Mutaciones gen PR	Mutaciones gen RT	GSS de ART1	GSS de ART2	GSS de ART3
1		K103N, M184V	1	2	2
2		G190A	2	3	3
3		K103N	2	3	3
4	L101, L241, M46L, 154V, Q58E, T74S, V82A	M41L, V118, L210W, T215CY	2,5	1,5	1,5
5		K103N	2	3	3
6		M41L	2,5	2,5	2,5
7	M46L		3	2,5	2,75
8		K103N	2	3	3
9		K103N	2	3	3
10		K103N	2	3	3

PR: proteasa; RT: transcriptasa reversa; ART1: 3TC/ZDV/NVP; ART2: 3TC/ZDV/NFV; ART3: 3TC/ZDV/LPV/r.

Se obtuvo un GSS de 3 en el 80,9 % con ART1 y el 91,5 % con ART2 y ART3, considerando que aquellas pacientes sin mutaciones asociadas a resistencia obtuvieron un *score* de 3. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la posibilidad de lograr un GSS de 3 con un TARV basado en inhibidor de la proteasa ($p = 0,23$) versus nevirapina.

Discusión

En el contexto de una población con alta prevalencia de resistencia primaria, como la analizada en este estudio, la aplicación del GSS fue de utilidad al permitir definir el número de drogas útiles de determinadas estrategias de TARV. Esto permite determinar en qué proporción de pacientes se dispone de tres drogas completamente activas para inicio de tratamiento, lo que permitiría, con ciertas limitaciones que señalaremos más adelante, anticipar una exitosa respuesta virológica cuando el TARV en cuestión es indicado.

En el presente estudio observamos que un régimen con tres drogas completamente activas se alcanzaría en un 80,9 % de las EIV *naïve* a las que se indicara zidovudina + lamivudina + nevirapina. Cuando se indicara un TARV basado en inhibidores de proteasa (nelfinavir o lopinavir/ritonavir), esta proporción es del 91,5 %. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los tres TARVs evaluados. Esto podría atribuirse a varios factores. En primer lugar, al limitado número de pacientes de esta investigación piloto. En segundo lugar, a que aquellas mutaciones, tales como la M184V o mutaciones asociadas a análogos timidínicos (TAMs) observadas (41L, 210W, 215Y) comprometieron de igual manera a las tres estrategias de TARV estudiadas. Y por último a que, si bien de acuerdo a lo descrito en la literatura, la prevalencia para mutaciones asociadas a inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa fue mayor, también observamos en dos pacientes mutaciones primarias en el gen de la proteasa, lo cual es infrecuente en casuísticas de resistencia primaria (12-14).

Una limitación del GSS es que no necesariamente evalúa el impacto de la barrera genética (número necesario de mutaciones para que un virus se vuelva resistente a una droga) de los componentes completamente activos del TARV (4). El estudio EuroCoord-CHAIN es una investigación multicéntrica que evaluó el impacto de la resistencia primaria en la respuesta virológica en pacientes *naïve* en función del número de drogas activas constituyentes del régimen prescrito. Este estudio describió una mayor tasa de fallo virológico cuando algunas de las drogas integrantes del TARV tenían disminuida su actividad producto de la resistencia transmitida. Uno de los hallazgos destacables es que, en pacientes con resistencia primaria, la utilización de un TARV basado en inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa de primera generación (efavirenz y nevirapina) se asoció con mayor frecuencia de fallo virológico aunque el esquema fuera completamente activo (GSS = 3). Esto se atribuye a la baja barrera genética de dichas drogas (3). Teniendo en cuenta esta característica, en algunos sistemas de interpretación la puntuación se ha refinado considerando la barrera genética de las drogas asignando valores de 1, 0,5 y 0 puntos para análogos de nucleósidos, inhibidores de proteasa no potenciados y etravirina; de 1 y 0 puntos para nevirapina y efavirenz (no tienen actividad intermedia) y de 1,5; 0,5 y 0 puntos para inhibidores de la proteasa reforzado con ritonavir. Es decir, el efecto *booster* se pondera otorgándole mayor puntaje al inhibidor de proteasa, asignándosele un puntaje de 1,5 en vez de 1 cuando la droga tiene actividad completa (4). En la

presente casuística, la aplicación de dicho criterio hubiera incrementado el GSS del ART3 en 0,5 en aquellas EIV sin mutaciones en el gen de la proteasa, pero no hubiera modificado la proporción de pacientes con GSS <3. En consecuencia, no supondría una modificación clínicamente relevante en los resultados. Asimismo, la aplicación de un *score* genotípico como guía para la selección de un TARV debe contextualizarse teniendo en cuenta potenciales toxicidades (ej: D4T + ddl) o antagonismos (AZT + D4T) entre las drogas potencialmente útiles (5). Por lo tanto, la formulación de un esquema TARV no es la simple sumatoria de puntajes, sino que requiere un análisis más profundo donde la aplicación del GSS es simplemente una herramienta más.

Este estudio se circunscribió a aplicar el concepto de *score* genotípico en las pruebas de resistencia de nuestras pacientes gestantes. No evaluamos en esta investigación, y debemos señalarlo como limitación, el impacto que los distintos regímenes han tenido sobre la transmisión materno-fetal ni sobre

la proporción de gestantes que fallaron a sus tratamientos, lo cual será objeto de futuros estudios.

Los resultados de este estudio preliminar describen similar probabilidad de proporcionar un TARV completamente activo con tres estrategias de TARV. En nuestra opinión, teniendo en cuenta las limitaciones señaladas, los profesionales deberían preferir un TARV con una alta barrera genética (como un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir como columna vertebral) en el contexto de la alta prevalencia de resistencia primaria descripta, con el fin de minimizar el riesgo de fracaso virológico durante el embarazo (5,8).

La aplicación del GSS fue una herramienta útil para el evaluar el impacto de la resistencia transmitida en diferentes estrategias de TARV en una población de EIV, complementando el resultado del test de resistencia genotípico. Sin embargo, su aplicación requiere de un correcto juicio clínico al momento de seleccionar el TARV adecuado en pacientes infectadas por VIH-1 resistente.

Referencias

- Greig J, Anderson J. Optimizing antiretroviral therapy for women living with HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27:46-52
- Pennings P. HIV drug resistance: problems and perspectives. *Infect Dis Rep.* 2013; 5:s1e5
- Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:363-71.
- Laurido MF. Resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales. 1a ed. Buenos Aires: Journal, 2011.
- Bruno M, Cecchini D, Ceriotto M, Durán A, Falco A, Hakim A, et al. Transmisión Vertical. En: Puentes T ed. IV Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. 1a ed. Buenos Aires: Editorial Librería AKADIA; 2013, p. 127-40.
- Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS One.* 2009; 4:e4724.
- Cecchini D, Zapiola I, Fernandez Giuliano S, Martinez M, Rodriguez C, Bouzas M. Development and implementation of a pilot operations research-based project for surveillance of drug resistance in HIV-infected pregnant women from a resources limited population. XVIII International AIDS Conference. Vienna, 18-23 July 2010 [abstract THPE0803].
- Zapiola I, Cecchini D, Fernandez Giuliano S, Martinez M, Rodriguez C, Bouzas M. The HIV Antiretroviral Resistance in PregnAncy (HARPA) study: results of a two year surveillance of drug resistance associated mutations in HIV-infected pregnant women in Buenos Aires, Argentina. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Rome, 17-20 July 2011 [abstract MOPE152].
- Zazzi M, Prosperi M, Vicenti I, Di Giambenedetto S, Callegaro A, Bruzzone B, et al. Rules-based HIV-1 genotypic resistance interpretation systems predict 8 week and 24 week virological antiretroviral treatment outcome and benefit from drug potency weighting. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64:616-24.
- Cecchini D, Martinez M, Astarita V, Nieto C, Giesolauro R, Rodriguez C. Prevención de la transmisión vertical del VIH-1 en un hospital público de complejidad terciaria de Buenos Aires, Argentina. *Rev Panam Salud Pública.* 2011; 30:189-95.
- Cecchini D, Urueña A, Trinidad P, Vesperoni F, Mecikovsky D, Bologna R. HIV and pregnancy: maternal and neonatal evolution. *Medicina (Buenos Aires).* 2011; 71: 432-36.
- Frentz D, Boucher CA, van de Vijver DA. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *Aids Rev.* 2012; 14: 17-27.
- Pilotto JH, Grinsztejn B, Veloso VG, Velasque LS, Friedman RK, Moreira IR, et al. Moderate prevalence of transmitted drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-infected pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29: 681-6.
- Vairo F, Nicastrì E, Liuzzi G, Chaula Z, Nguhuni B, Bevilacqua N, et al. HIV-1 drug resistance in recently HIV-infected pregnant mother's naïve to antiretroviral therapy in Dodoma urban, Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2013; 21: 13:439.

Genotypic sensitivity score of antiretroviral therapies in naïve HIV-1 infected pregnant women

Summary Background: The genotypic sensitivity score (GSS) is a tool to predict virological treatment outcome. The objective of this study is to compare the GSS of three antiretroviral treatment (ART) strategies in a population of naïve pregnant women (NPW) in Buenos Aires city, Argentina.

Methods: Resistance tests from 47 NPW were analyzed in the context of a sentinel resistance surveillance study in Buenos Aires city (period 2008-2011), considering the genotype interpretation system of the Stanford HIVdb program (prevalence of primary drug resistance of 21.2%). The predicted efficacy of each drug was scored either as 1.00-0.75-0.50-0.25 and 0.00 for the five HIVdb categories: from susceptible to high-level resistance. GSS was obtained with the sum of the scores for the individual drugs included in a regimen (GSS of 3 means three fully active drugs). GSS of three ARTs were compared: zidovudine+lamivudine plus either nevirapine (ART1), nelfinavir (ART2) or lopinavir/ritonavir (ART3).

Results: A GSS of 3 was achieved in 80.9% with ART1 and 91.5% with both ART2 and ART3. There was no statistical difference in the possibility of achieving a GSS of 3 between the three ARTs evaluated.

Conclusions: There was no statistical difference in the probability of providing a fully active regimen with either a protease inhibitor or nevirapine. In our opinion, an ART with a high genetic barrier backbone may be preferred in the context of the high prevalence of primary resistance observed.

Key words: HIV-1; pregnancy; resistance; antiretroviral therapy.

Homenaje al Dr. José Enea Biglione (1934-2014)



Dr. Guillermo J. Weisburd

Un amigo es aquel que está siempre en el corazón. José E. Biglione, el Negro, fue más que un amigo. Lo conocí hace muchos años, cuando ingresé como practicante a la Sala de Infecciosas del viejo Hospital Centenario de Rosario. En 1973 nos trasladamos al Hospital Carrasco donde creamos una Unidad Docente de Enfermedades Infecciosas, de la que llegó a ser Jefe de Sala y el responsable de la misma, hasta que en la plenitud de sus capacidades fue obligado a jubilarse. Aún recuerdo su llamada lamentando tener que dejar su tan querido Hospital.

do tener que dejar su tan querido Hospital.

El Negro Biglione siempre fue un hombre simple, afectuoso, muy inteligente, generoso, fiel a los amigos y comprometido con su profesión. Él me enseñó a ver lo bueno y distinguirlo de lo malo, me aconsejó en asuntos de la familia y de la vida. Entre mis recuerdos imborrables quedarán los cafés que compartimos cada mañana en el bar de enfrente, los partidos de fútbol en la cancha que hicimos en el mismísimo hospital, los asados -con guitarreada incluida- que nos permitía gozar de una tarde de sábado completa.

El 15 de diciembre de 2014 en la plenitud de su madurez, lo sorprendió una enfermedad que no le dio tiempo a despedirse como seguramente le hubiera gustado hacerlo.

Esta crónica, además de expresar un sentido adiós al maestro y amigo, pretende ser un reconocimiento a su trayectoria y a todo lo que él hizo cuando se enfrentó al VIH en los '80. En 1987, fue Presidente del COPRES (Comité de Prevención del Sida de Rosario) y junto a Oscar Fay y Jorge Galíndez empezaron a reali-

zar testeo voluntario y anónimo, logrando uno de los primeros registros detallados y completos del país. Una mañana, al llegar al hospital me dijo: —¿Te animás a organizar un Congreso nacional de Sida?

Parecía delirante, porque había grupos dispersos en el país, sin ninguna asociación que facilitara semejante propuesta. Sin embargo, era tal su entusiasmo y empuje, que trabajamos codo a codo, viajes a Buenos Aires de por medio, para solicitar la colaboración de la industria farmacéutica y el sueño se cumplió. Entre el 29 de septiembre y el 2 de octubre de 1993 se realizó el Primer Congreso Argentino de Sida, con José Biglione como Presidente. Al mismo concurren doce invitados extranjeros, entre ellos Daniel Zagury, Yamil Koury, L. Guerra de Macedo Rodríguez, George Ruderford, Laurent Zessler, Fernando Zacarías, Theresa Díaz, Michel Kazatchkine, Jean L. Virelizier, Odile Picard; además de José Sparza y Julio González Montaner y los referentes del país.

Este Congreso marca un antes y un después en la historia del VIH, ya que a partir de allí y con el aliento y apoyo que otorgaron dos prominentes invitados: el Dr. José Sparza (Jefe de la Unidad de Desarrollo de Vacunas de la OMS) y el Dr. Julio González Montaner, se creó un año después, en 1994, la SAS: Sociedad Argentina de Sida. Luego, se crearon diversas filiales, se hicieron sucesivos Congresos, pero la historia tal vez hubiera sido diferente, de no haber sido por el coraje y la decisión magnánima y desinteresada de José Biglione.

Por todo ello, los profesionales de la salud, clínicos e infectólogos los que nos dedicamos a estudiar el virus de la inmunodeficiencia humana que lo conocimos, los que vinieron luego y que no tuvieron la oportunidad de gozar de su amistad y profesionalismo, le debemos este homenaje y merecido reconocimiento.

La historia debe contribuir a que excelsos protagonistas como el Prof. José Enea Biglione, no queden en el olvido.