

Detección de resistencias: Interpretación e incorporación en los algoritmos de tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C

Jordan J. Feld, M.D., M.P.H. Clinical Liver Disease, Vol.9, No 5, 2017 May 26.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cld.631>

Este artículo es una revisión que habla del papel de las resistencias en los algoritmos de tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). El autor aclara determinados términos asociados comúnmente a los estudios de resistencias, que pueden dar lugar, en ocasiones, a errores en su interpretación y, además, proporciona ciertas directrices sobre la emisión de informes de resistencias.

La primera parte del artículo diferencia entre Variante Asociada a Resistencia (RAV) y Sustitución Asociada a Resistencia (RAS). RAV implica cepas que crecen mejor en presencia de AAD respecto a la cepa salvaje, siendo intrínsecamente resistentes, y se refieren a todo el virus. Por el contrario, las RAS hacen referencia a cambios puntuales en un codón, y no a todo el virus. Deben diferenciarse de 'Polimorfismo', que son cambios detectados en el ARN que no están necesariamente asociados a resistencia y se presentan de manera natural, sin presión farmacológica.

A continuación, habla del fitness viral, relacionado con la capacidad de replicación, el cual se ve influenciado por la presencia y tipo de RAS, y por la diana a la que afectan. Éste disminuye mucho cuando se seleccionan RAS que afectan a Sofosbuvir, por lo que tienden a desaparecer en poco tiempo cuando desaparece la presión farmacológica, es algo mayor y variable para RAS que

afectan a inhibidores de la proteasa, y es muy elevado para RAS que afectan a inhibidores de NS5A, persistiendo durante largos periodos.

El siguiente apartado del artículo trata sobre factores valorables para informar las RAS. Es determinante saber a qué fármaco/s afecta cada una, a qué subtipo, y valorar si el paciente es cirrótico y/o ha tenido experiencia previa con interferón. También lo es el umbral de detección en la secuenciación. Describe cómo utilizar secuenciación ultraprofunda con un umbral bajo(1%) en el análisis de RAS, puede producir un efecto diluyente en poblaciones relevantes, al detectar RAS con repercusión clínica limitada, no pasando lo mismo con secuenciación poblacional (umbral del 15-20%). Todo ello puede resultar en una diferente interpretación según cómo sean mostrados los datos, como observamos en la figura 1.

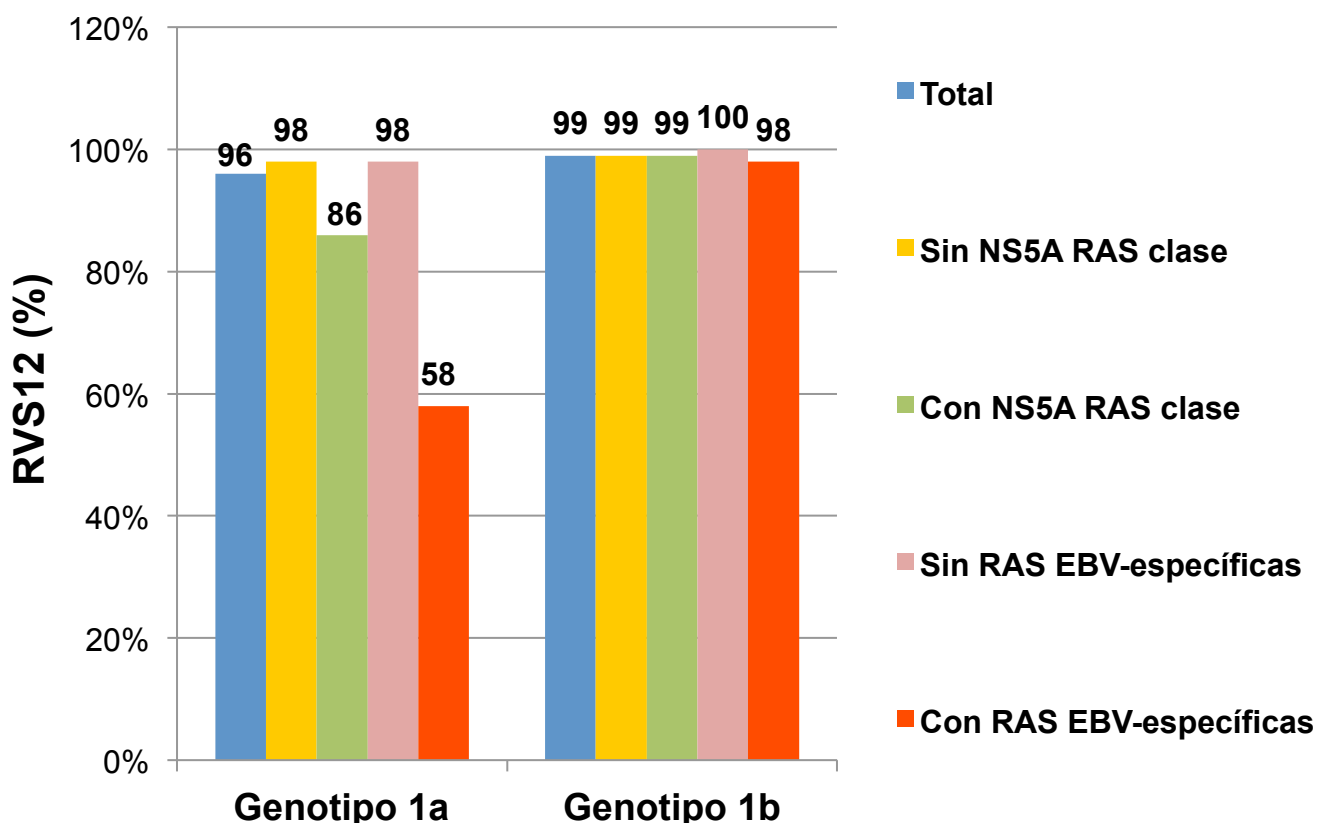


Figura 1.- Significación de RAS basales en el tratamiento con Elbasvir/Grazoprevir mediante secuenciación poblacional(15-20%). [EBV: Elbasvir]

Especialmente controvertido es la detección de RAS basales. A partir de ensayos clínicos, se ha observado que pueden ser especialmente relevantes en poblaciones con genotipo 1a ó 3. El efecto de estas RAS sobre la RVS puede compensarse por la adición de ribavirina (RBV) y/o por la prolongación de la duración de la terapia. La controversia está en si es coste-efectiva su realización, el acceso a su determinación y la interpretación de las mismas. Distinto es en fallos a tratamiento, donde las guías de la AASLD recomiendan detectarlas en todos los pacientes antes de retratar, siendo preferible esperar a nuevas combinaciones si no existe urgencia para ello.

El autor concluye que las resistencias correctamente interpretadas, mientras no se disponga de regímenes más potentes, pueden tener significación clínica relevante. Según palabras textuales del autor, “la mayor resistencia a superar es la propia resistencia a la determinación de RAS”.

Comentario

A pesar de las altas tasas de RVS que se consiguen desde la aparición de los regímenes basados en AAD libres de interferón y de la facilidad en el manejo del tratamiento, las resistencias pueden suponer una dificultad añadida. Para analizar e interpretar correctamente las resistencias, como bien describe el artículo, hay que saber diferenciar las RAS de simples polimorfismos, y conocer que el umbral de detección del 15-20% es el que tiene significación clínica, pudiendo aplicarse tanto en secuenciación poblacional como ultraprofunda.

Un punto crítico que afecta directamente al valor de los ensayos de resistencias es la interpretación de las RAS; todo se complica al no disponer de un consenso o algoritmo con validación clínica, por lo que los resultados emitidos por diferentes laboratorios pueden ser claramente diferentes. A este factor hay además que añadir la heterogeneidad en las recomendaciones estipuladas por las principales guías clínicas sobre cómo utilizar la información de las resistencias.

Con respecto al eterno debate sobre el valor de las resistencias basales, coincido con el autor en el impacto que pueden tener en pacientes infectados por genotipos 1a y 3, ya que en combinación con el grado de hepatopatía y con los tratamientos previos, permiten individualizar la elección del mejor régimen de tratamiento basado en un inhibidor de NS5A y seleccionar la duración de la terapia e indicación de RBV, evitando sobretratamientos que, en ocasiones, no son necesarios.

Es más que probable que, en un futuro próximo llegarán nuevas combinaciones que permitirán prescindir de la determinación de resistencias.

Mientras tanto, en mi opinión, es una herramienta que, teniendo los medios y conocimientos necesarios para su realización e interpretación, puede resultar de gran ayuda en la toma de decisiones de tratamiento.

Ana Belén Pérez (abperezj@msn.com)
Servicio de Microbiología Clínica. UGC Enf. Infecciosas y Microbiología Clínica
Hospital Universitario San Cecilio
Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs.Granada