Prevención y diagnostico de la resistencia del VIH a los ARV

Dr. Samuel Navarro Álvarez, MSP
Medico Internista e Infectólogo

WWW. Infectologiatijuana.com

Objetivos de aprendizaje

- Reconocer las bases fisiopatologícas de la drogo resistencia del VIH a los ARV
- Identificar a un paciente en falla virológica
- Describir las diferencias entre genotipo y fenotipo
- Reconocer a un paciente en riesgo de desarrollar drogo resistencia y prevenir la multidrogoresistencia
- Describir las principales mutaciones e implicaciones clínico-farmacológico

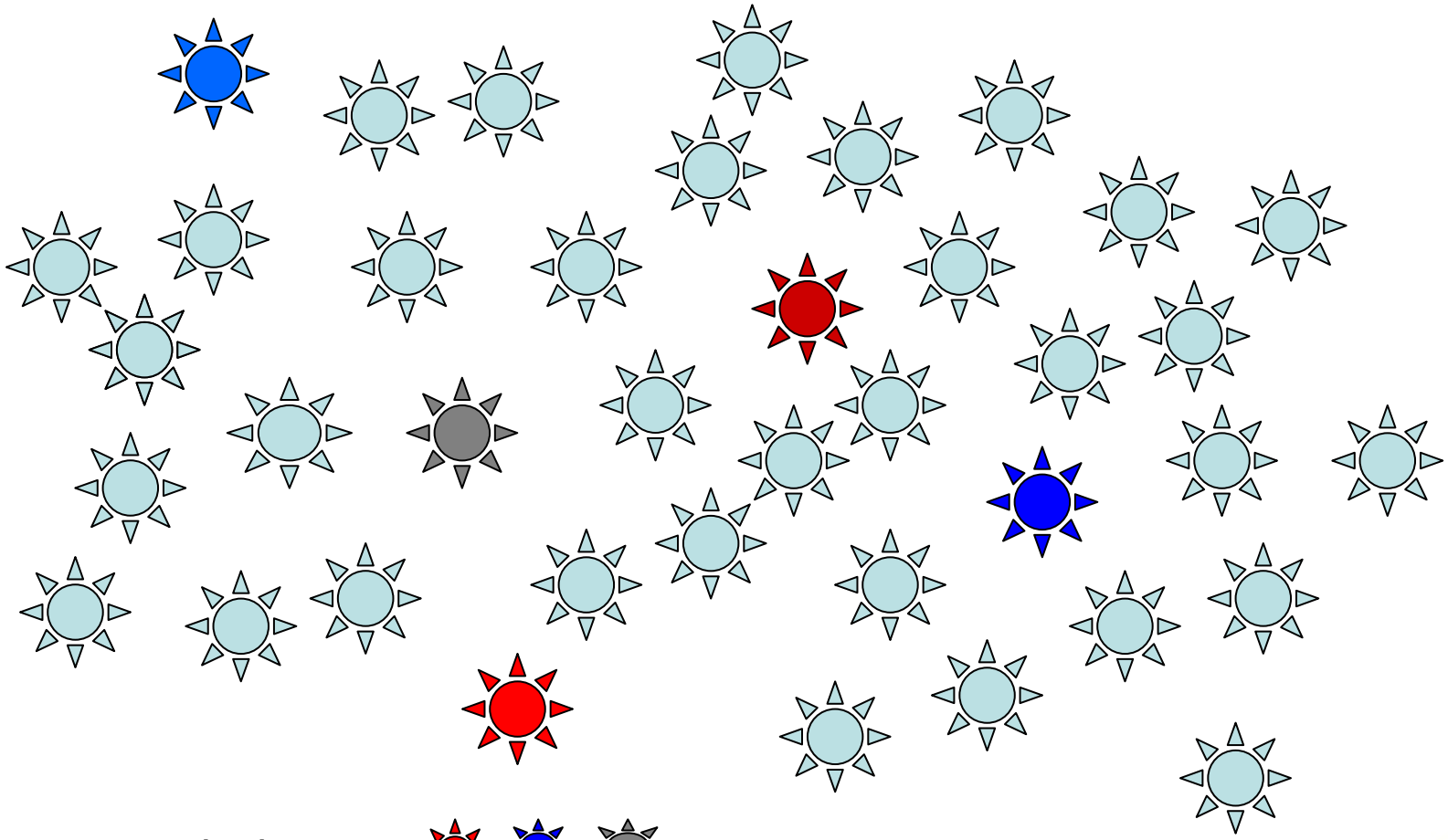
Objetivos del tratamiento antiretroviral

- Supresión de la carga viral a menos de 50 copias por el mayor tiempo posible
- Mejorar la calidad de vida
- Preservar opciones farmacológicas para el futuro
- Restaurar la función inmune

Por que el objetivo es supresión virológica máxima?

- La producción diaria de viriones es de 10 billones
- La trascripción del RNA a DNA del VIH esta notoriamente llena de errores (substituciones, inserciones, etcétera)
- La población viral es muy heterogénea (quasispecies)
- Estas mutaciones confieren ciertas ventajas al virus (resistencia) al disminuir la afinidad de los fármacos al blanco de los mismos

Población viral heterogénea



Cepa salvaje

Cepas mutantes

WWW. Infectologiatijuana.com

Caso clínico

- Mujer de 30 años, procedente de Aguas Calientes en donde recibe tratamiento con Atazanavir, AZT y 3Tc desde hace un año
- Clínicamente con un Karnofsky del 100%
- Tres meses previos en su primer consulta en la clínica de SIDA del HGT se solicita CV y conteo de células T-CD4+
- A los tres meses se reporta una carga viral de 50,000 copias con 50 CD4+, BHC y SMAC normales

Que opina usted del caso?

- Tiene un blip virológico
- Se encuentra en falla virológica
- La paciente no toma los medicamentos
- Se infecto con una cepa resistente desde el inicio
- Alguna otra opción?

Como debe de estar la carga viral después de 1 semana, 1 mes 1 año?

Respuesta virológica al tratamiento AVR

Tiempo	Esperado	Referencia
1 semana	Disminución de 0.75 a 1 log10 copias por mL	Poulis, 2001
4 semanas	Disminucion de 1.5 a 2 Log10 a <5000 copias	Poulis, 2001 Chain, 2000
8/16 sem	<500 copias/mL	Demeter, 2001
16 a 24 sem	<50 copias/mL	Yeni, 2002

Falla virológica - Blip

- Falla virológica se define como la incapacidad para tener menos de 50 copias después de 24 a 48 semanas de tratamiento

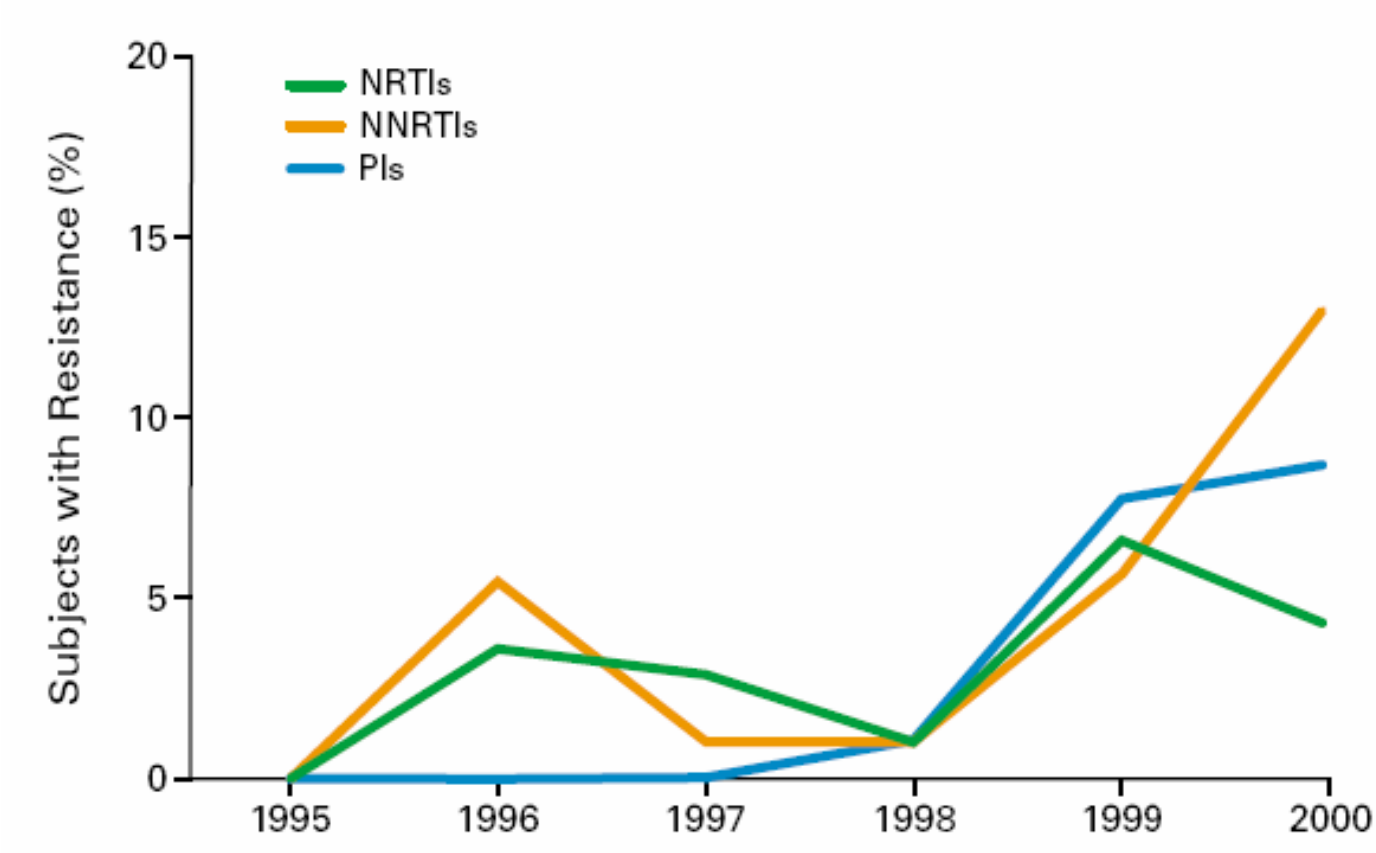
- Blip se refiere a periodos intermitentes de viremia >50 copias/mL. No se relaciona con falla virológica

JAMA 2004, Jul 14;292(2):251-65

Como sospechar en mala adherencia?

- Preguntando como toma los medicamentos
- Preguntando cuales son los efectos secundarios de cada uno de ellos
- Preguntar que es lo que podríamos hacer para mejorar la adherencia
- Ausencia de efectos secundarios clínicos o de laboratorio

Cual es la probabilidad de haberse infectado con una cepa resistente



NEJM 347, 2002

Porque la terapia combinada?

- La combinación es a base de fármacos que actúan en diferentes sitios
- Al bloquear diferentes sitios se requieren de múltiples mutaciones para generar resistencia
- La combinación de drogas inhibe el desarrollo del VIH con mayor eficiencia
- En ausencia de replicación viral no hay mutaciones

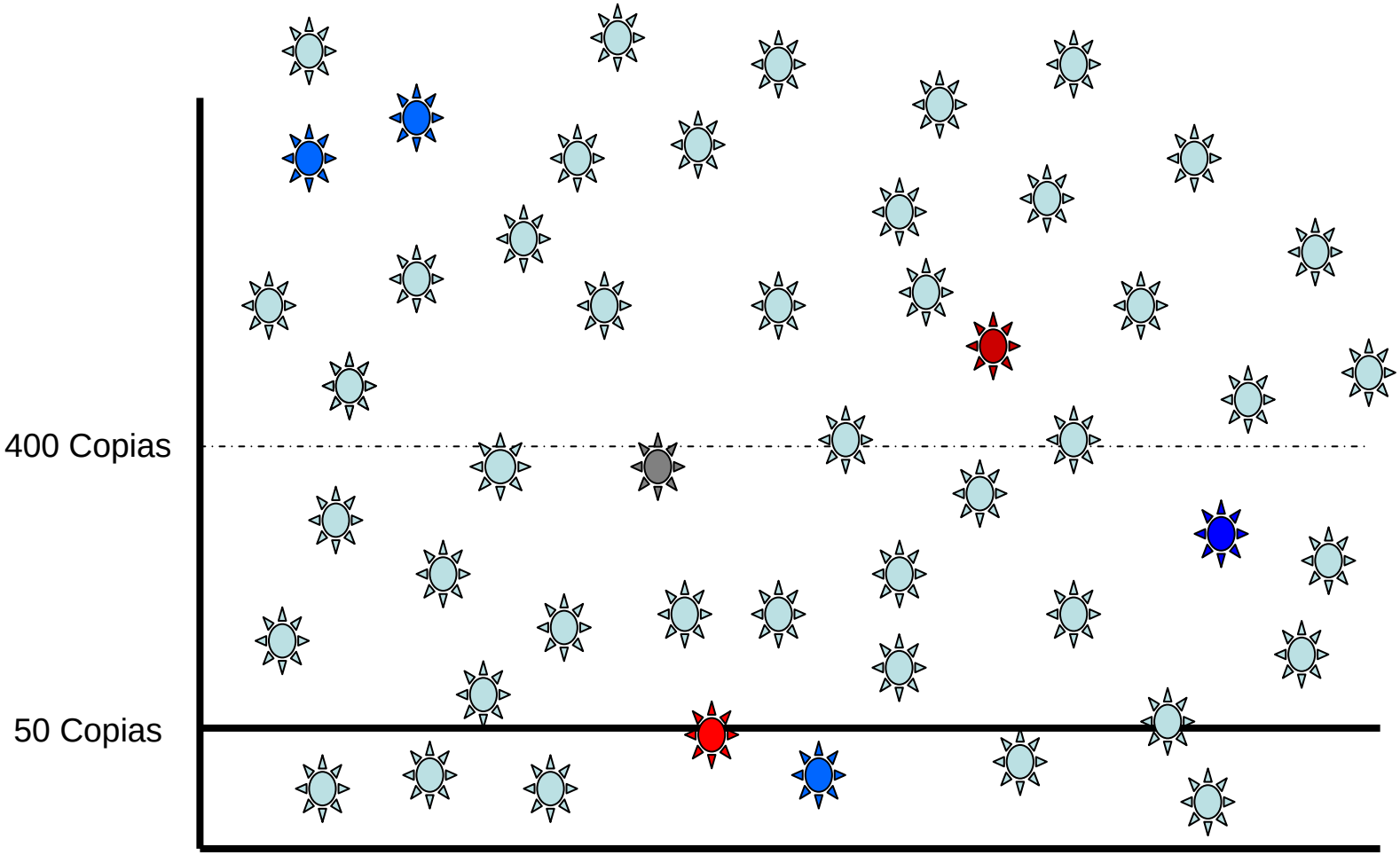
Como se genera la resistencia?

1. Se requiere de replicación viral
2. Replicación viral a pesar de fármacos
3. Niveles sub óptimos de fármacos en sangre bloquear la replicación viral

↓

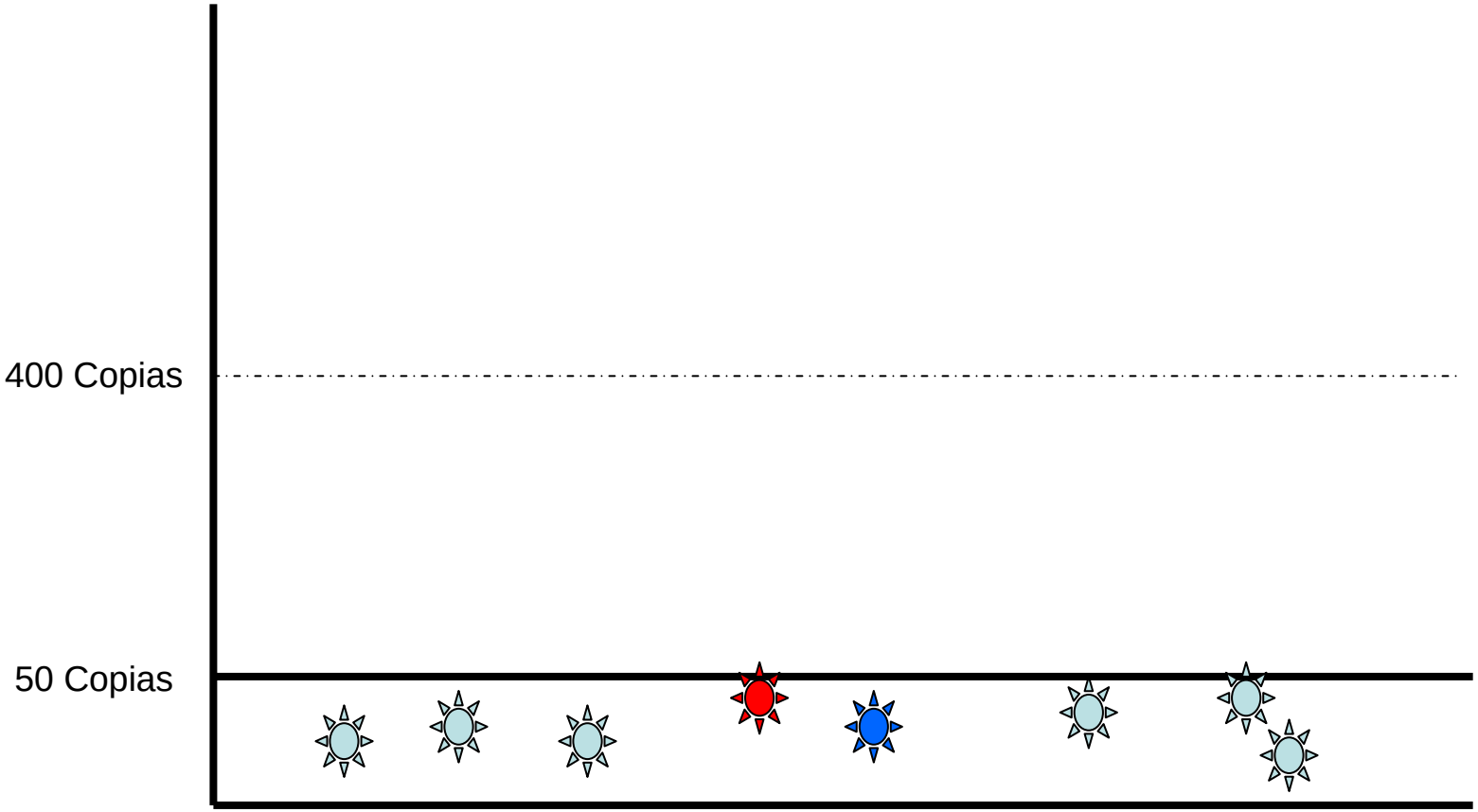
Resistencia gradual a todos los componentes del esquema

Carga viral previo al tratamiento



Cepa salvaje

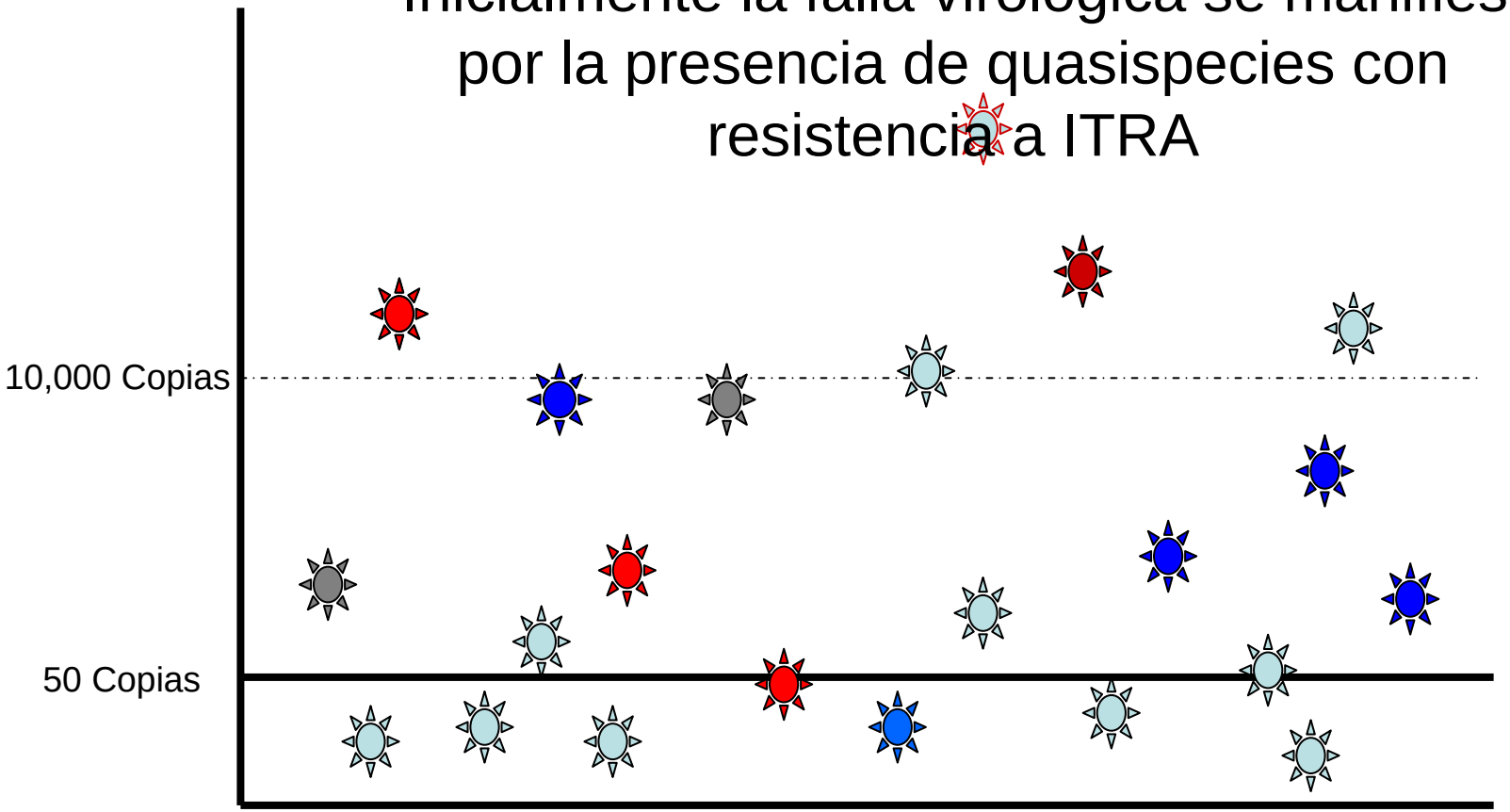
Carga viral en tratamiento exitoso



Cepa salvaje

Carga viral en falla virológica temprana

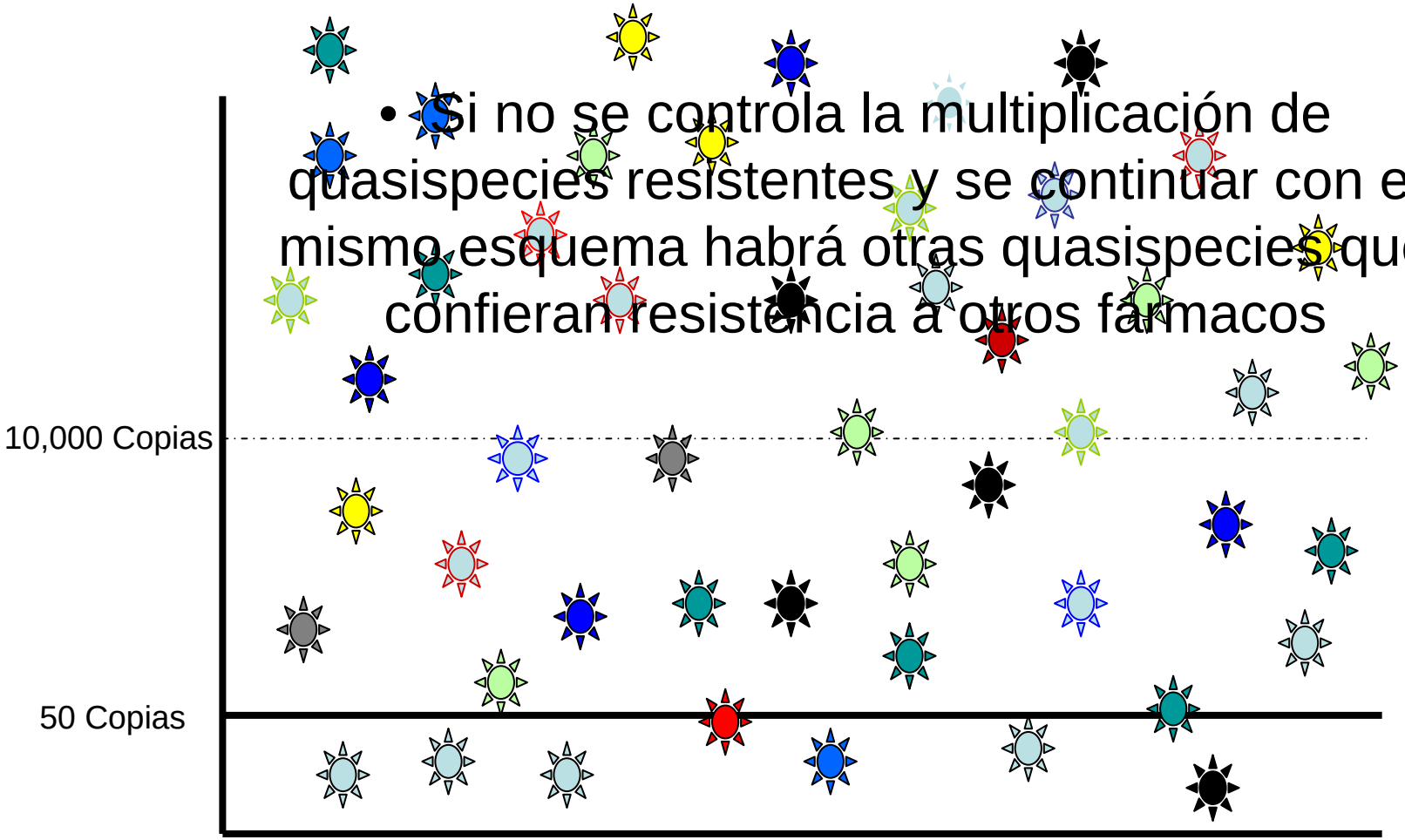
- Inicialmente la falla virológica se manifiesta por la presencia de quasispecies con resistencia a ITRA



Cepa salvaje

Carga viral en falla tardía

- Si no se controla la multiplicación de quasispecies resistentes y se continuar con el mismo esquema habrá otras quasispecies que confieran resistencia a otros farmacos

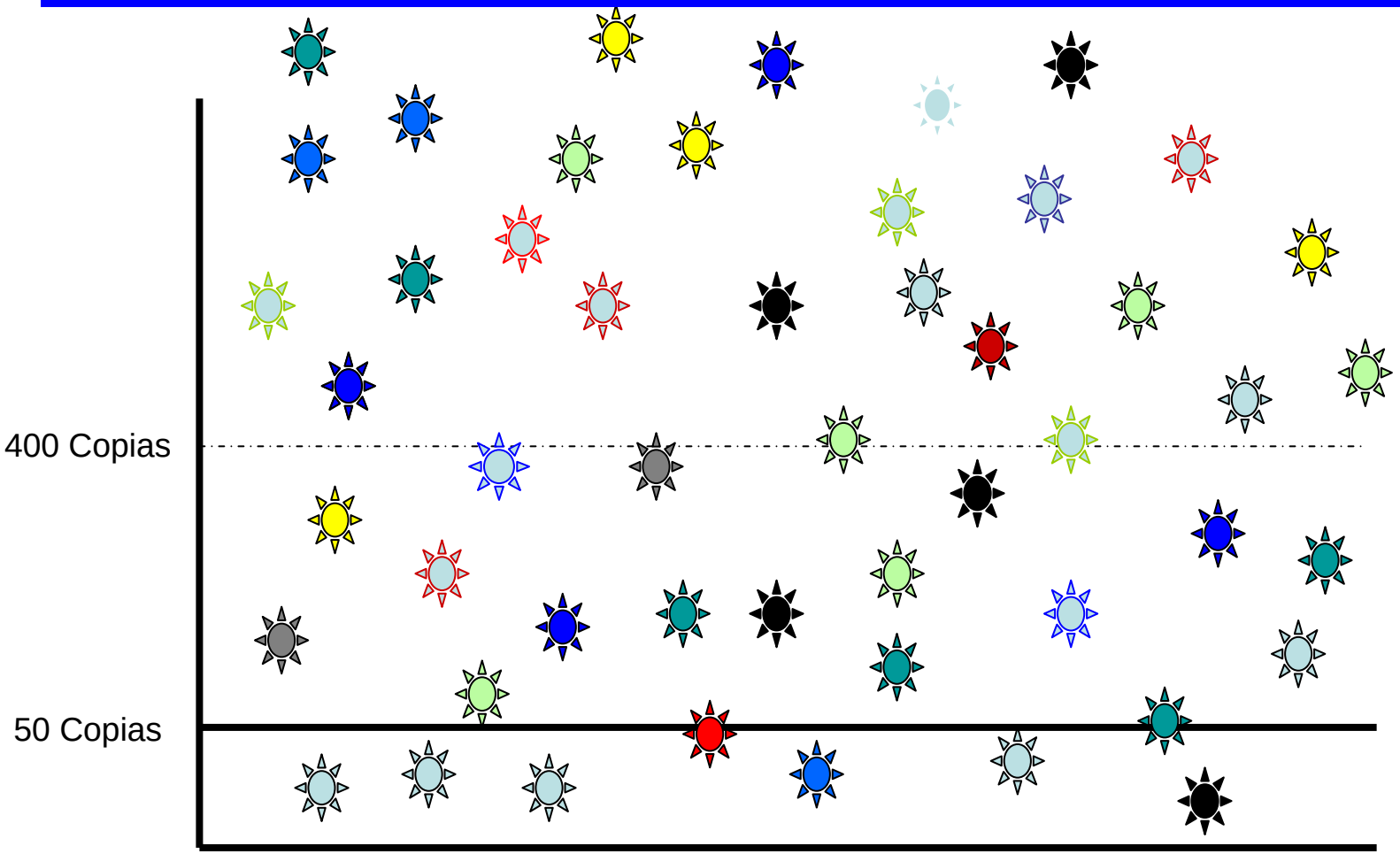


Cepa salvaje

Para entenderlo mejor!

En que se parece el VIH y los políticos?

Con la falla virológica desaparecen las cepas sensibles y emergen cepas resistentes



Cepa salvaje

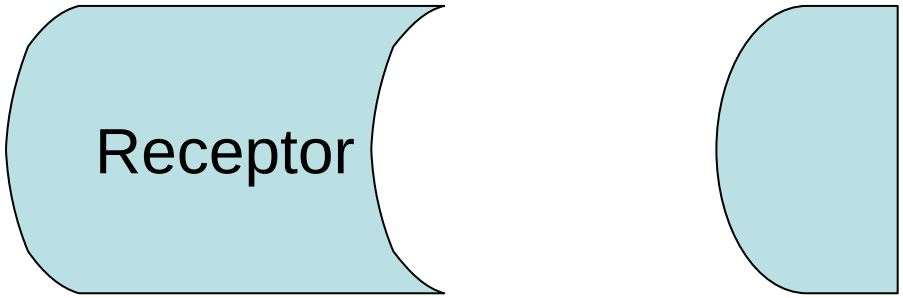
Cuando falla la política, se eliminan candidatos y …….

Emergen los mas gandallas

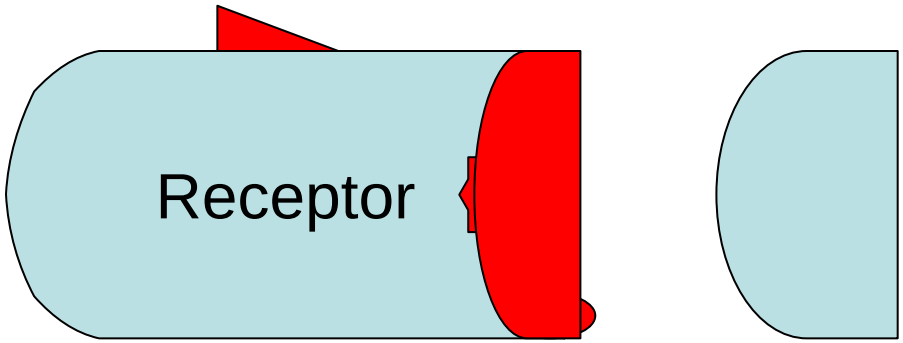
Generalidades de las mutaciones

- No todas las mutaciones generan resistencia
- Algunas mutaciones puntuales o pequeñas generan alta resistencia
- Algunas mutaciones generan un nivel bajo de resistencia y en estos casos se requieren de varias mutaciones para inducir drogo resistencia

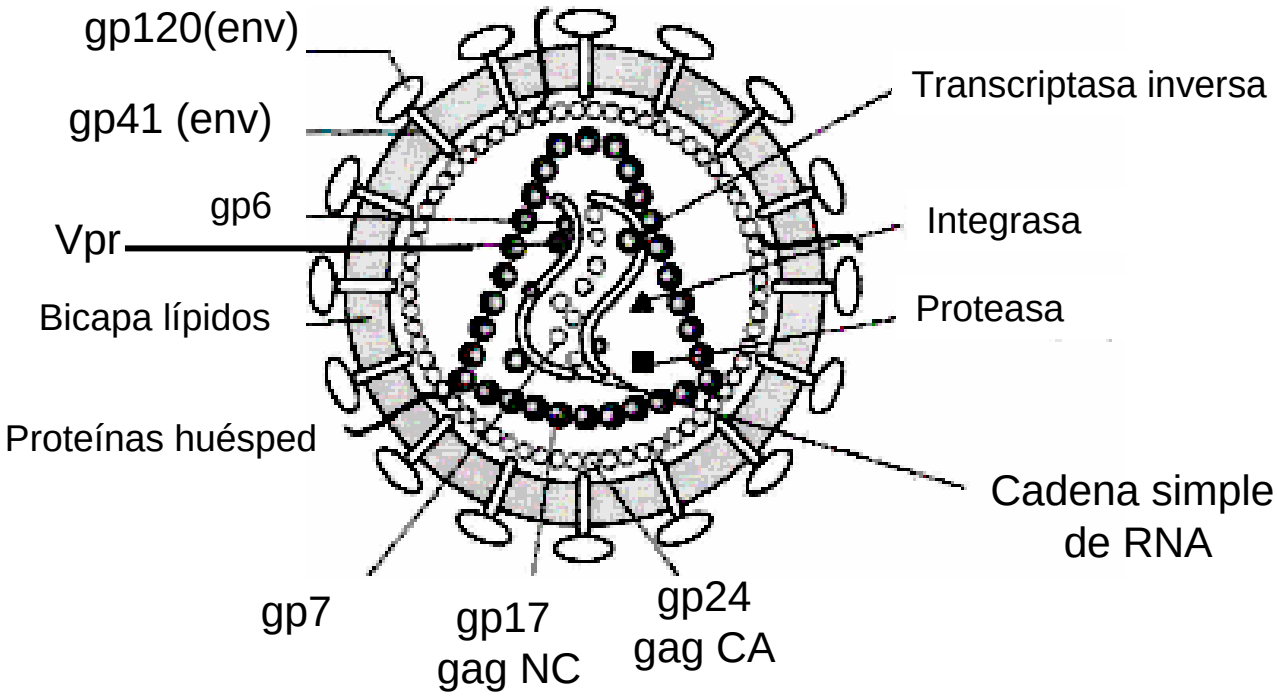
Afinidad normal a las drogas ARV



Mutación que general resistencia

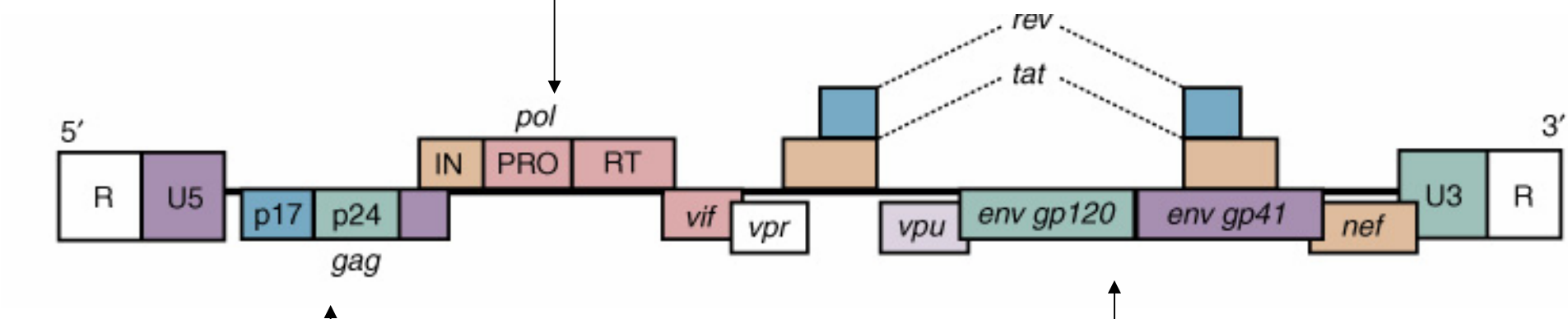


Anatomía del VIH



Genes del VIH y sus funciones

Transcriptasa inversa,
proteasa e integrasa



Proteínas de la
nucleocapside

Proteínas de envoltura
principal proteína CD4+

Genotipo Vs Fenotipo

Genotipo

- Mas complejo de interpretar
- Implica cambios en el gen que pudieran expresar mutaciones (resistencia)
- Detecta mutaciones que pueden expresarse en el fenotipo

Fenotipo

- El resultado se interpreta como una predicción del IC50 o IC95
- Existe un 90% de correlación entre laboratorio y clínica
- La medición se hace en base a luciferasa en un medio con IP's e ITR

La correlación entre ambas pruebas es del 90 a 95%

Guidelines for resistance testing from IAS-US

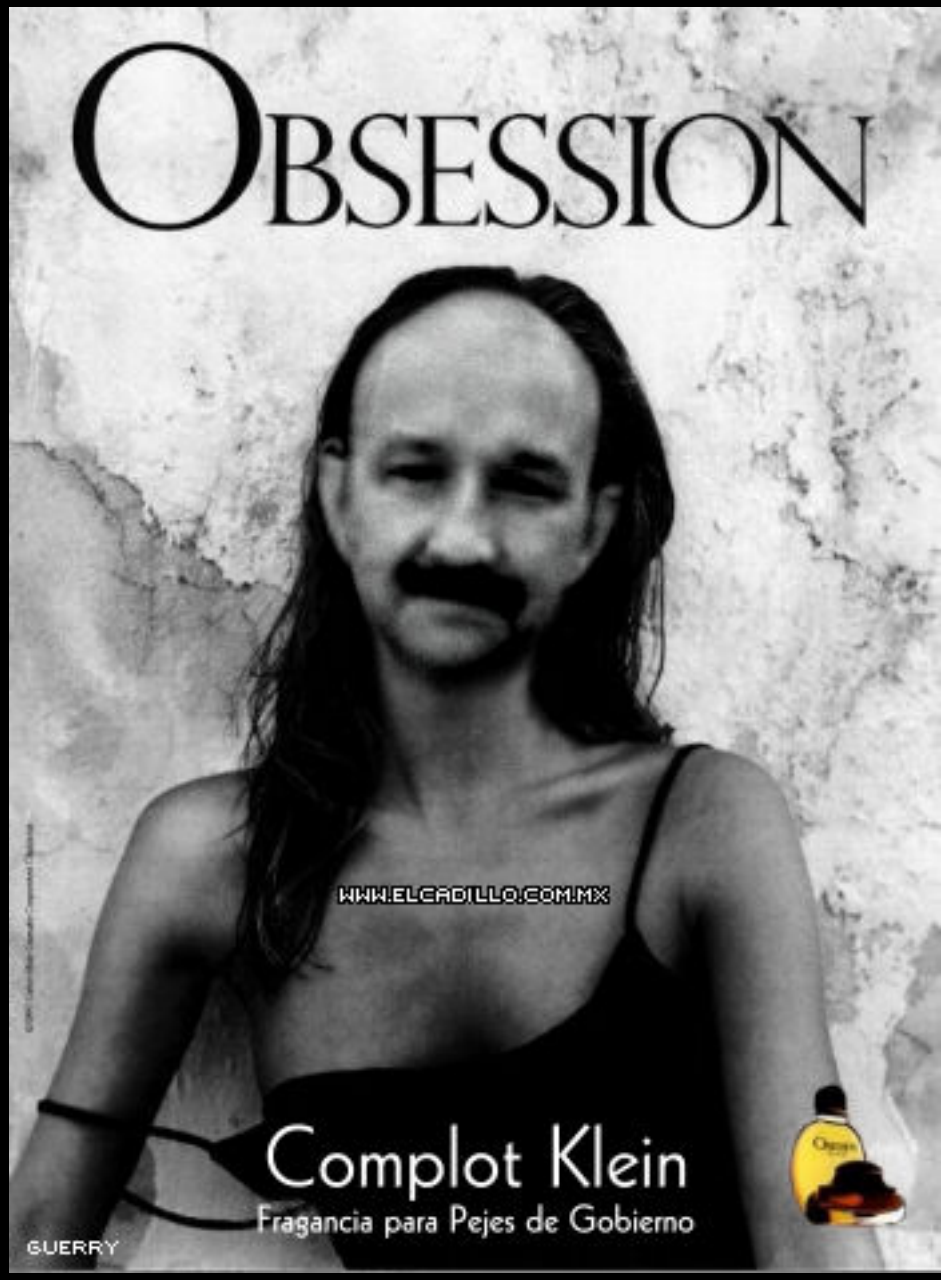
Cual cree usted que es la mejor conducta a seguir?

- Debido a las buenas condiciones de la paciente continuar con mismo manejo y solicitar nueva carga en 3 meses
- Hacer una especie de TAES con ARV
- Cambiar de inmediato el tratamiento antiretroviral
- Solicitar nueva carga viral y CD4+
- Suspender ARV para solicitar nueva carga viral y pruebas de resistencia viral

La Nueva Generacion
Hay que recordar que la nueva generación de virus son mutantes y mas resistentes
by C-zär
www.elcadillo.com.mx

Debido a las mutaciones, si nos equivocamos en la decisión diagnostica y/o terapéutica podremos arriesgar al resto de los antiretrovirales

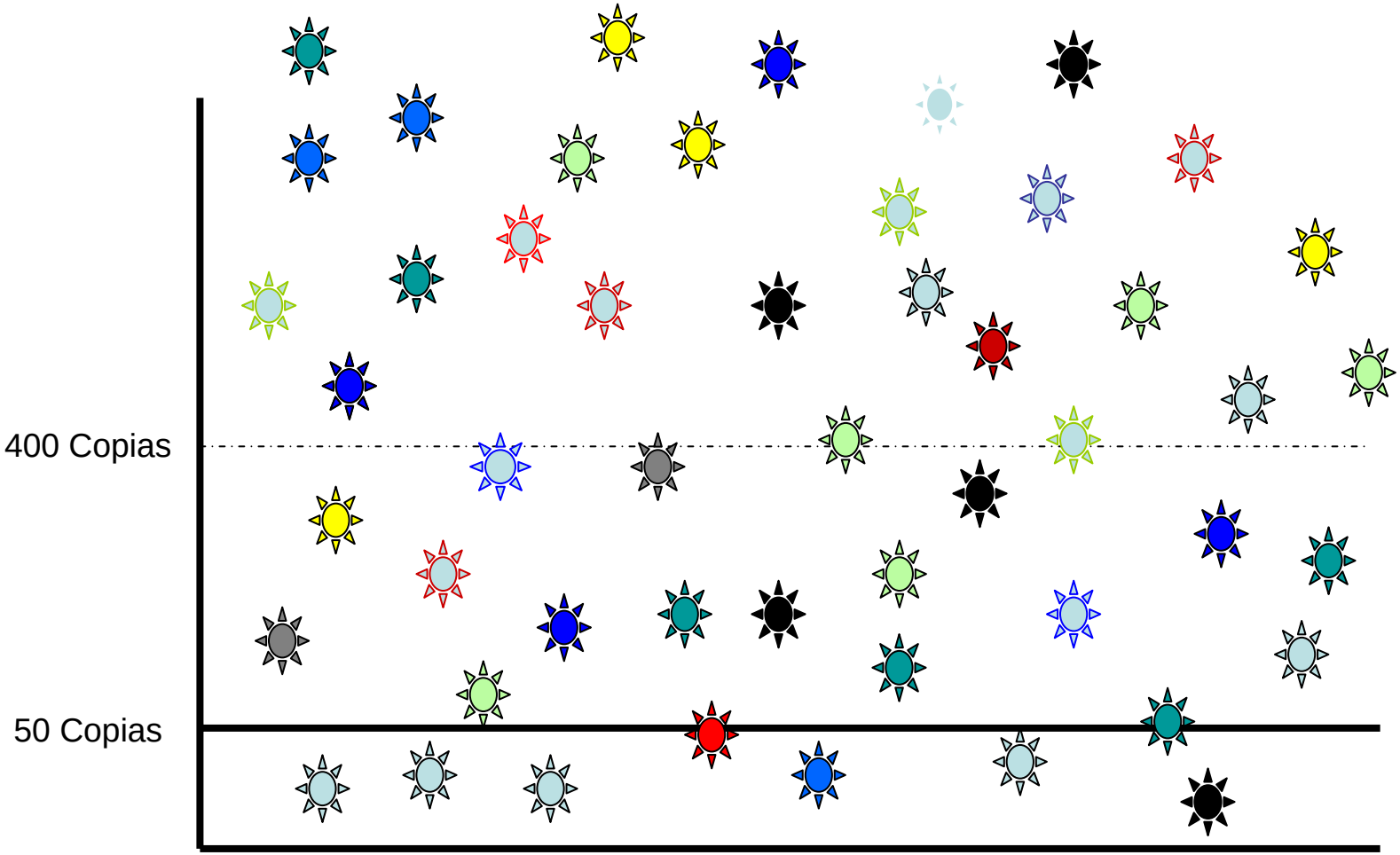
Nuestra obligación
Es estar obsesionados con encontrar la mejor opción para el paciente



Conceptos importantes para las pruebas de resistencia viral

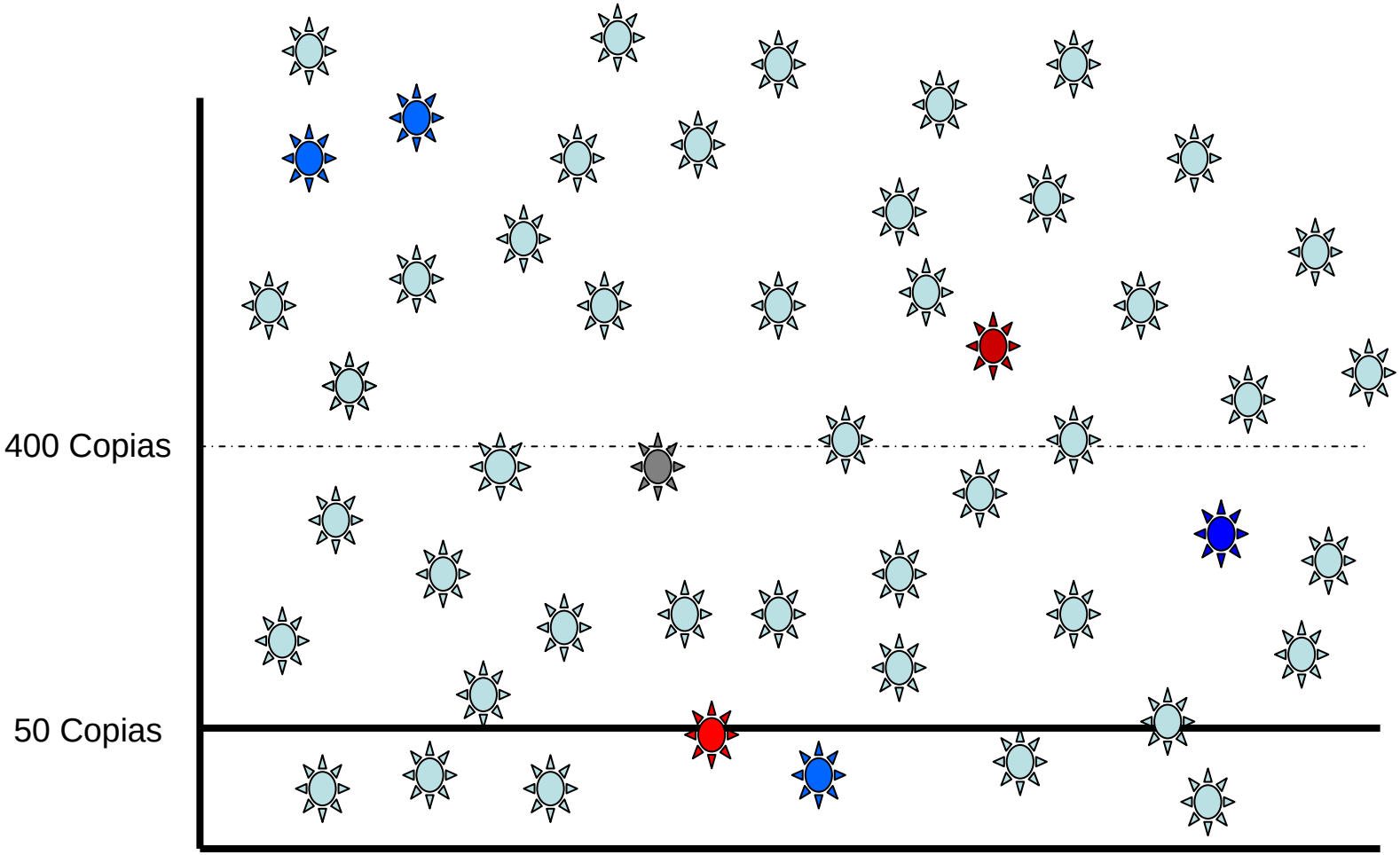
- El estudio se debe de realizar con el tratamiento antiviral
- Es necesario tener al menos 500 a 1,000 copias para poder realizar el estudio
- Los falsos negativos (drogo resistencia) se presentan con el cambio de fármacos o en ausencia de los mismos
- Las interrupciones farmacológicas generan la pseudo aparición de cepas susceptibles

Prueba de genotipo con medicamento



Cepa salvaje

Prueba de genotipo sin medicamento



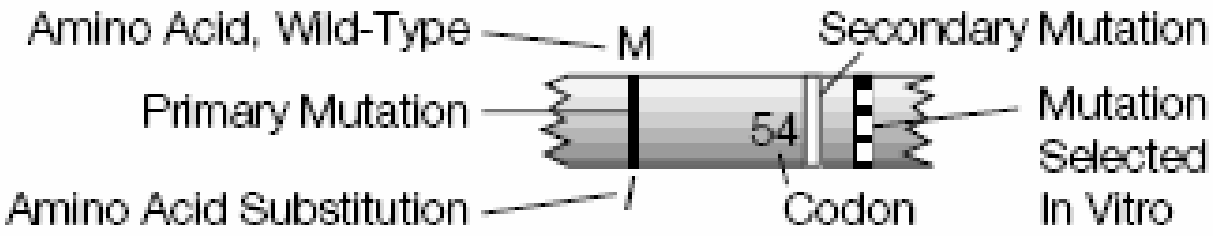
Cepa salvaje

Alguna pregunta?
WWW. Infectologiatijuana.com

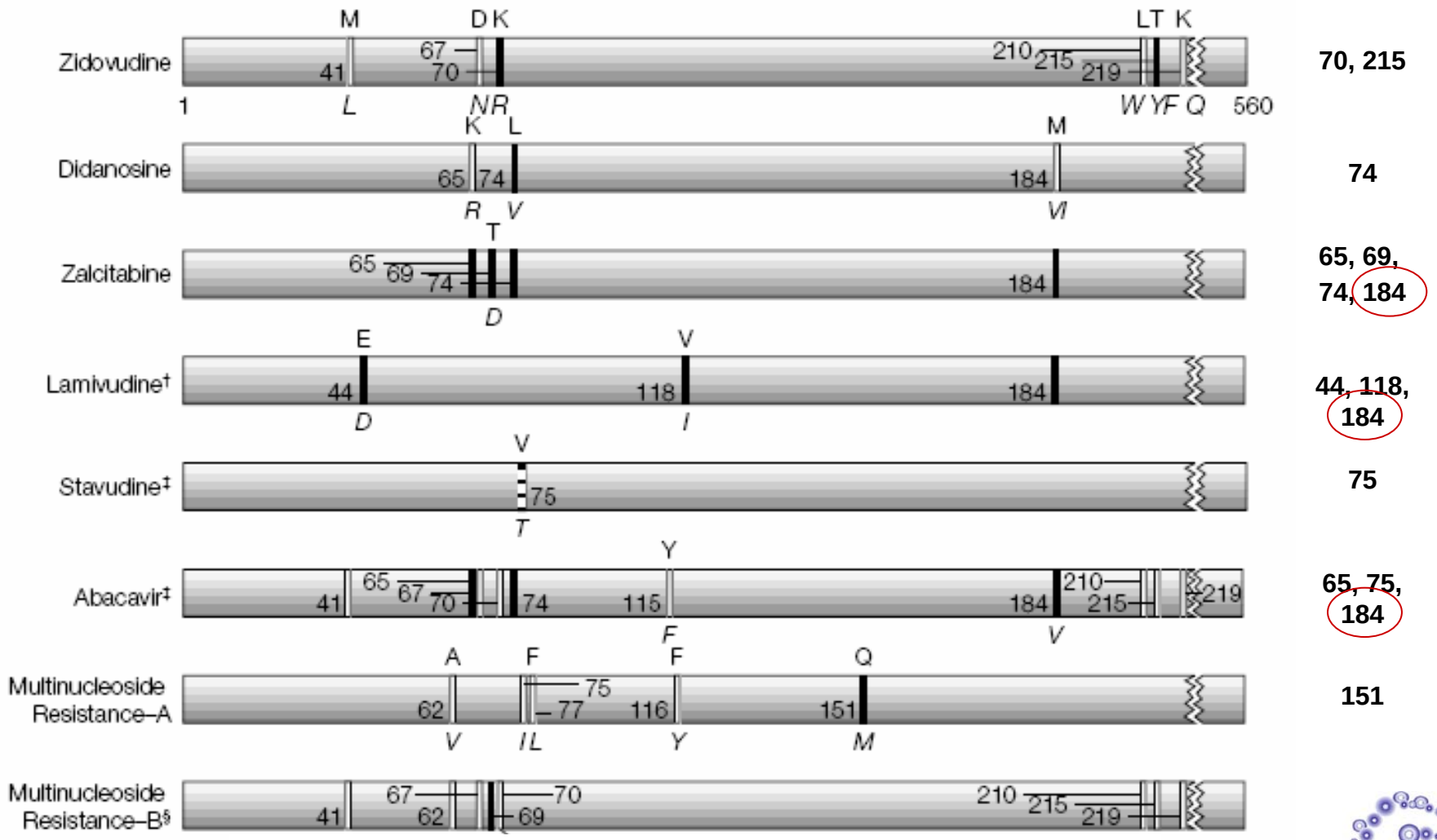
Tipo de mutaciones

- **Mutación primaria.** Confiere disminución de la inhibición y son las mutaciones inicialmente seleccionadas

- **Mutación secundaria.** También confieren resistencia, aunque el efecto en la inhibición es menos directo

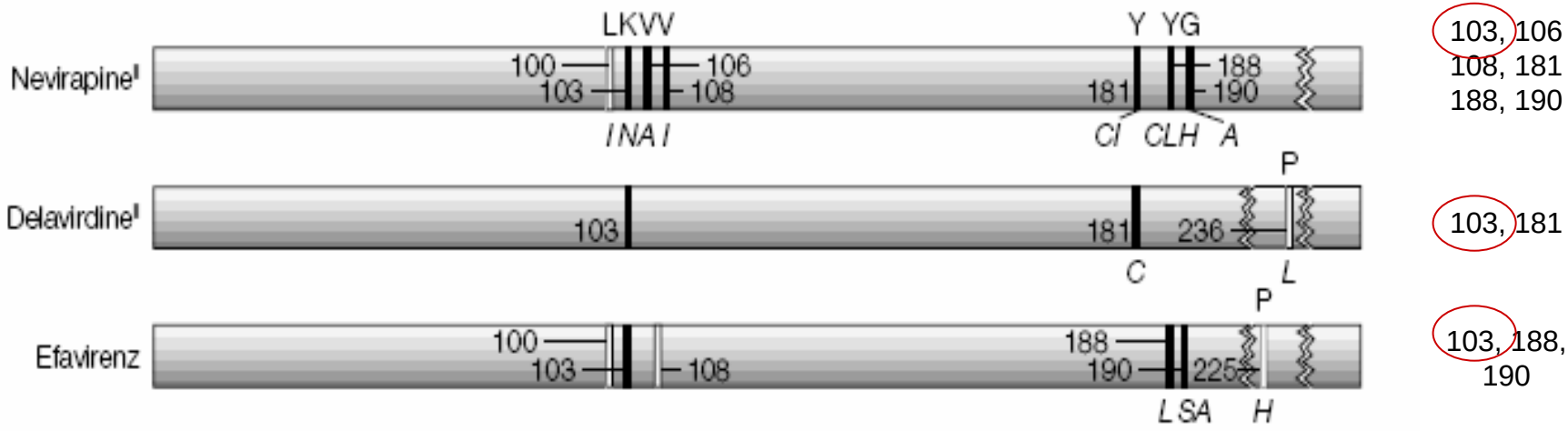


Mutaciones del gen de la transcriptasa inversa seleccionados por los ITRN



TAM confiere resistencia a AZT, d4t, ddI, 3TC, ddC y ABC

Mutaciones del gen de la transcriptasa inversa seleccionados por los ITRNN



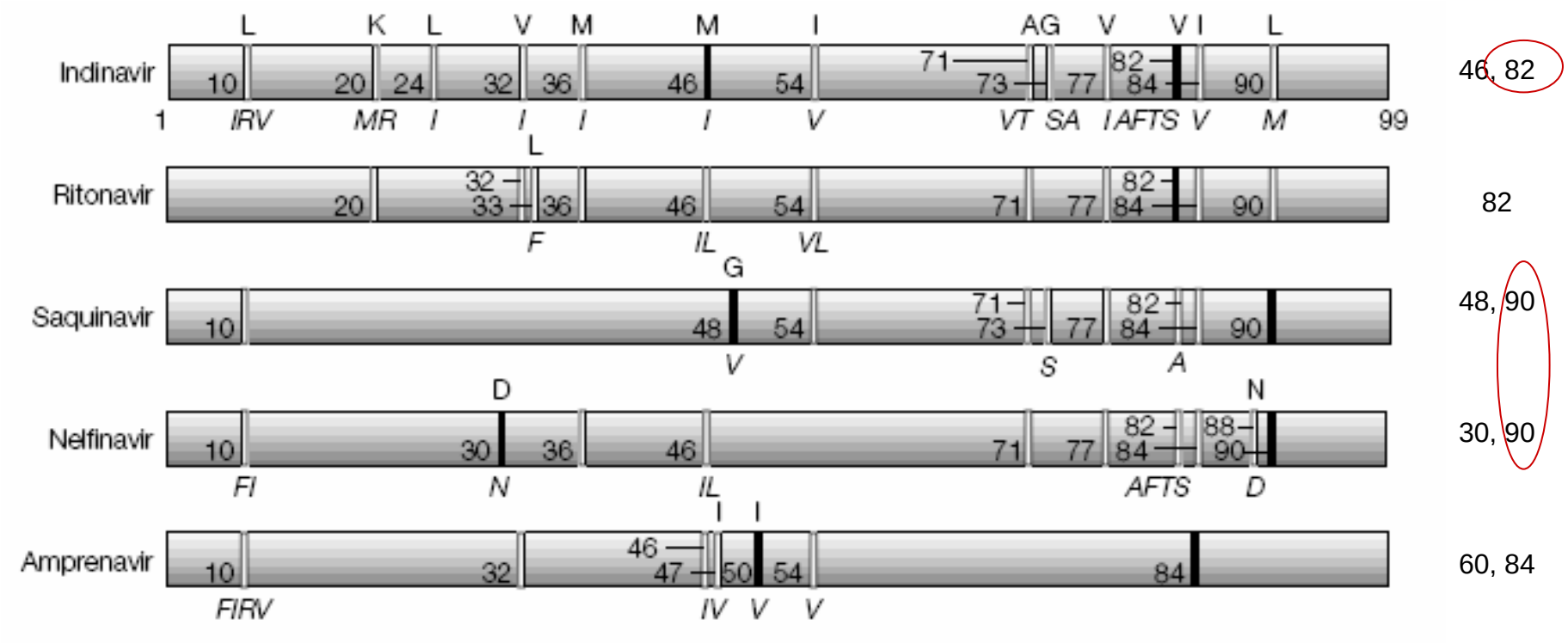
La mutación K103N confiere resistencia a todos los ITRNN

La mutación 181 confiere resistencia a NVP y DLV pero no EFV

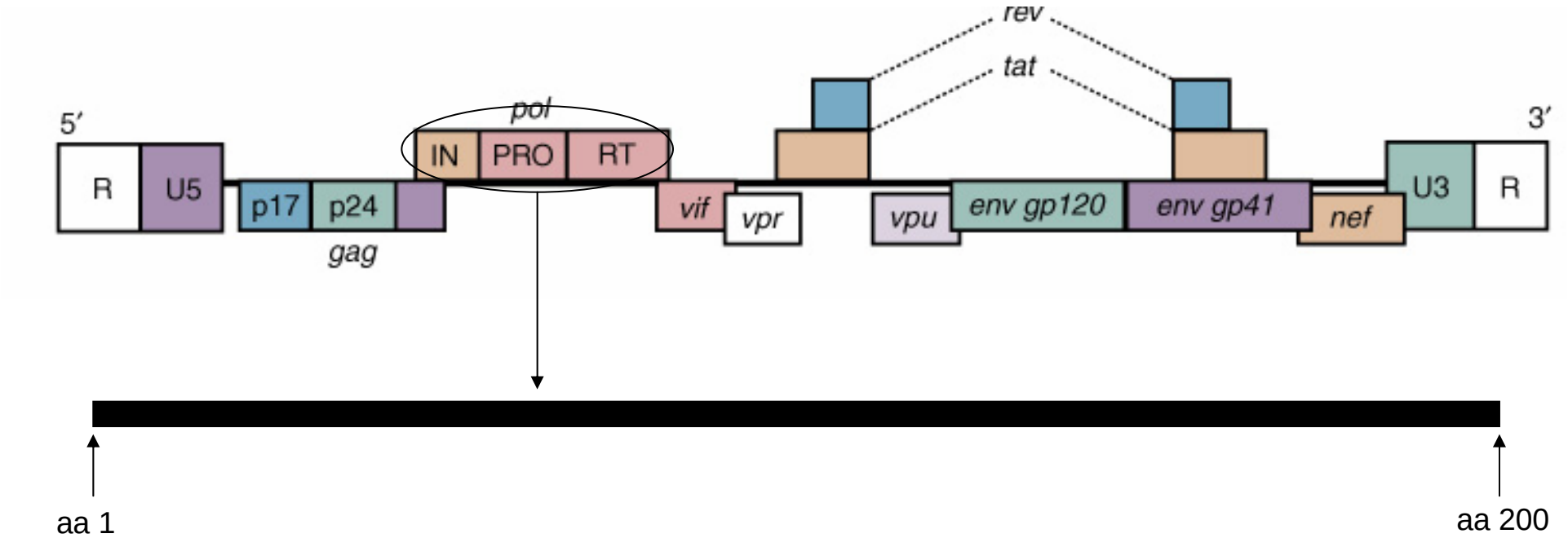
La mutación 188 confiere resistencia a NVP y EFV pero no ha DLV

WWW. Infectologiatijuana.com

Mutaciones del gen de la proteasa seleccionados por los IP's



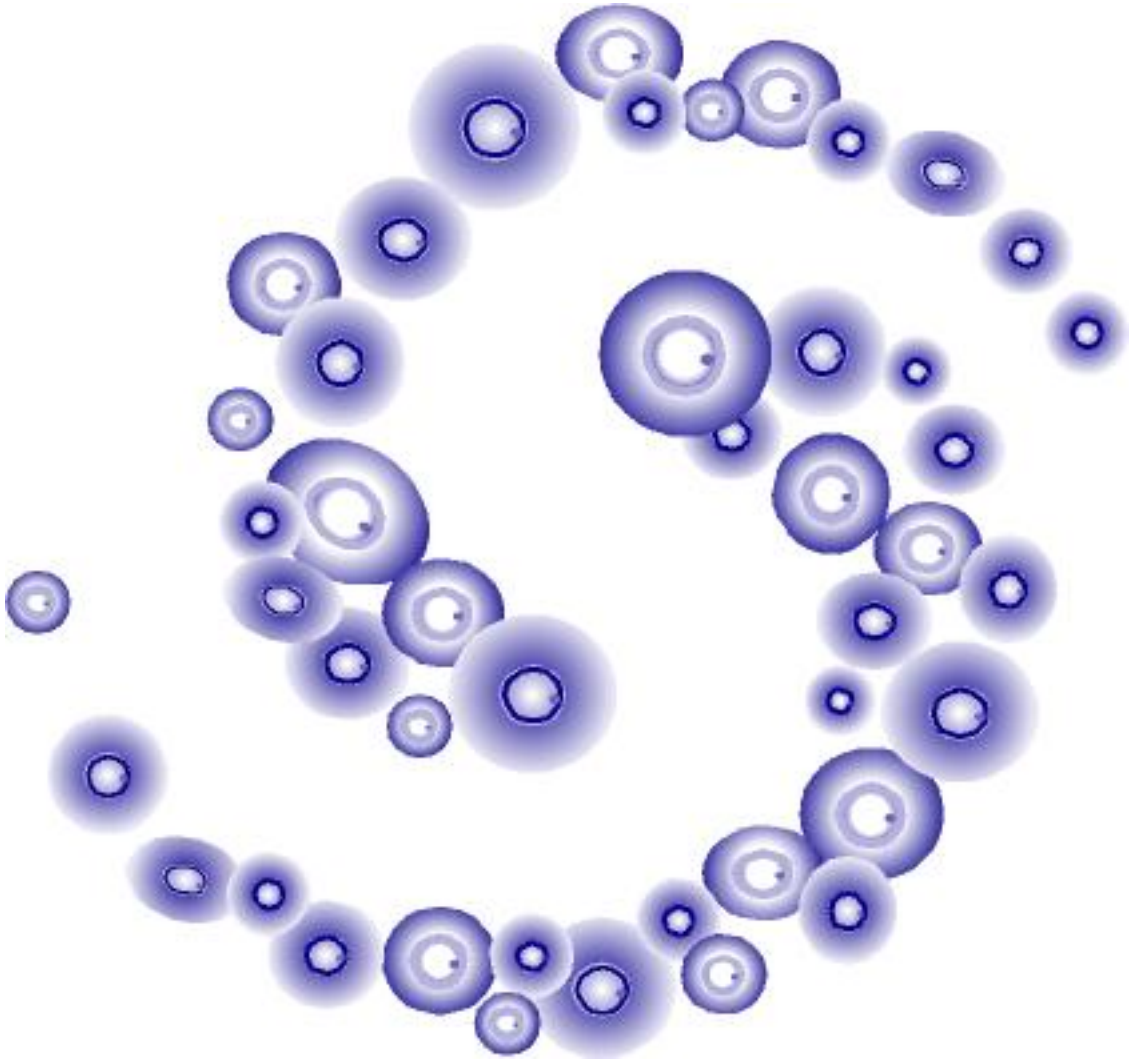
WWW. Infectologiatijuana.com



SAQ		10	20	24	30	36	**48**		54	63	71		84		**90**	
RTV	8	10	20		33	**36**	46		**54**	63	71	**82**	**84**		90	
IND		10	20	24	32		**46**		54	63	71	**82**	84		90	
NLF					**30**	36	42			63	71	77	84	88	**90**	93
AMP		10			32	46	47	50	54				84		90	
Kaletra		10	20	24		46	53				71	82	84		90	
ATZ																**150**

Conclusiones

- El objetivo del tratamiento ARV es la supresión máxima en la carga viral (menos de 50 copias)
- La viremia detectable en presencia de tratamiento ARV es una urgencia virológica
- Si se diagnostica falla virológica lo ideal es realizar pruebas de resistencia para modificar el tratamiento



WWW. Infectologiatijuana.com

Table 1. Recommendations for Initiating Therapy in Treatment-Naive Individuals*

Disease Stage	Recommendation	Evidence Rating†
Symptomatic HIV disease	Antiretroviral treatment	IA
Asymptomatic HIV disease		
≤200 CD4 cells/μL	Antiretroviral treatment	II
>200 CD4 cells/μL but ≤350 CD4 cells/μL	Antiretroviral treatment should be considered‡	II
>350 CD4 cells/μL but ≤500 CD4 cells/μL	Continued monitoring; counseling for HIV transmission prevention§	II
>500 CD4 cells/μL	Continued monitoring; counseling for HIV transmission prevention	II

Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus.

*Excludes pregnant women with specific regard to prevention of HIV transmission to the infant.

†See Box for explanation of evidence ratings.

‡The closer to 200 CD4 cells/μL, the stronger the recommendation for treatment, particularly if the plasma viral load is high (>50 000-100 000 copies/mL) or if the CD4 cell count is declining rapidly (>100/μL per year).

§Consider treatment for patients with high plasma viral load or with rapid decline of CD4 cell count.

VIH y SIDA

??

Mecanismo de acción de los ARV

- ITRN — Análogos de nuclesidos normales
  Se incorporan en el DNA
  Terminan prematuramente la síntesis del DNA

- ITRNN — Unión con la transcriptasa inversa del VIH
  Bloquea la polimerización del DNA

- IP's — Derivados peptídico
  Se unen al sitio activo de la proteasa

- T-20 — Péptido que interviene con la glucoproteina gp41 de la cual depende la función de la membrana