

Resistencia del VIH a Inhibidores de la Integrasa

Posg. Dra. Kamila Navarro
Posg. Dra. María Elena Calgaro
Prof. Agda. Dra. Zaida Arteta

Caso clínico

SF, 40 años. Procedente de Rocha.

Analfabeta. Medio socioeconómico deficitario

AP:

- Infección por VIH diagnosticada en 2001 en contexto de tuberculosis pleural para la cual recibió tratamiento completo.
- **Mala adherencia a los tratamientos instaurados.**
Dos internaciones previas por lesiones genitales compatibles con VHS, biopsia que descarta malignidad. Sin otras coinfecciones.
En seguimiento en SEIC desde el diagnóstico hasta el 2022 donde comienza sus controles en policlínica de Enfermedades infecciosas del Hospital de Rocha.
- Depresión en tratamiento. Crisis epilépticas en seguimiento con Neurología, bajo tratamiento con DFH.
- No alergias medicamentosas.

Año	Población Linfocitaria (mm3)	Carga viral (cop/ml)	TARV	Test de resistencia
Octubre/2006	65	298.893	AZT+3TC+EFV	
Junio/2008	193	<50	Abandona TARV	
Diciembre/ 2010	247	116.551	Reinicia AZT+3TC+LPV/RIT	
Abril/2012	50	75.053	Abandono TARV en Mayo 2011 Reinicia Junio 2012	
Febrero/2014	269	51.746	Abandono Octubre/2013 Reinicia en Marzo/2014	
Noviembre/2015	94	196.000	AZT+3TC+LPV/RIT	
Diciembre/2016	187	19.100	AZT/3TC + Lop/Rit	Sin mutaciones asociadas
Setiembre/2018			AZT/3TC + Lop/Rit	Sin mutaciones asociadas
Abril/2020	141	19.900	Abandono	
Junio/2022	20	375.000	TDF+3TC+DTG	
Noviembre/2022	63	20700	TDF + 3TC/DTG	
Octubre/2023	26	452.000	TAF/FTC/BIC	Resistencia a INI y INNRT
Diciembre/2023	51	53400	TAF/FTC/BIC	
Abril/2024	80	1660	TAF/FTC/BIC	

1er Test de resistencia- 2016

MUTACIONES DE RT ASOCIADAS A RESISTENCIA

NO SE ENCONTRARON MUTACIONES ASOCIADAS

INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS Y NUCLEOTÍDICOS DE LA RT

ABACAVIR (ABC)	No hay pruebas de resistencia
DIDANOSINA (DDI)	No hay pruebas de resistencia
LAMIVUDINA (3TC)/EMTRICITABINA (FTC)	No hay pruebas de resistencia
ESTAVUDINA (D4T)	No hay pruebas de resistencia
TENOFOVIR (TDF)	No hay pruebas de resistencia
ZIDOVUDINA (AZT)	No hay pruebas de resistencia

INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA RT

EFAVIRENZ (EFV)	No hay pruebas de resistencia
ETRAVIRINA (ETR)	No hay pruebas de resistencia
NEVIRAPINA (NVP)	No hay pruebas de resistencia
RILPIVIRINA (RPV)	No hay pruebas de resistencia

MUTACIONES DE PR ASOCIADAS A RESISTENCIA

NO SE ENCONTRARON MUTACIONES ASOCIADAS

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

ATAZANAVIR/R	No hay pruebas de resistencia
DARUNAVIR/R (DRV/R)	No hay pruebas de resistencia
FOSAMPRENAVIR/R (FPV/R)	No hay pruebas de resistencia
INDINAVIR/R (IDV/R)	No hay pruebas de resistencia
LOPINAVIR/R (LPV/R)	No hay pruebas de resistencia
NELFINAVIR (NFV)	No hay pruebas de resistencia
SAQUINAVIR/R (SQV/R)	No hay pruebas de resistencia
TIPRANAVIR/R (TPV/R)	No hay pruebas de resistencia

2do Test de resistencia- 2018

MUTACIONES DE RT ASOCIADAS A RESISTENCIA

NO SE OBSERVAN MUTACIONES ASOCIADAS

INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS Y NUCLEOTÍDICOS DE LA RT

ABACAVIR (ABC)	No hay pruebas de resistencia
DIDANOSINA (DDI)	No hay pruebas de resistencia
LAMIVUDINA (3TC)/EMTRICITABINA (FTC)	No hay pruebas de resistencia
ESTAVUDINA (D4T)	No hay pruebas de resistencia
TENOFOVIR (TDF)	No hay pruebas de resistencia
ZIDOVUDINA (AZT)	No hay pruebas de resistencia

INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA RT

EFAVIRENZ (EFV)	No hay pruebas de resistencia
ETRAVIRINA (ETR)	No hay pruebas de resistencia
NEVIRAPINA (NVP)	No hay pruebas de resistencia
RILPIVIRINA (RPV)	No hay pruebas de resistencia

MUTACIONES DE PR ASOCIADAS A RESISTENCIA

NO SE OBSERVAN MUTACIONES ASOCIADAS

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

ATAZANAVIR/R	No hay pruebas de resistencia
DARUNAVIR/R (DRV/R)	No hay pruebas de resistencia
FOSAMPRENAVIR/R (FPV/R)	No hay pruebas de resistencia
INDINAVIR/R (IDV/R)	No hay pruebas de resistencia
LOPINAVIR/R (LPV/R)	No hay pruebas de resistencia
NELFINAVIR (NFV)	No hay pruebas de resistencia
SAQUINAVIR/R (SQV/R)	No hay pruebas de resistencia
TIPRANAVIR/R (TPV/R)	No hay pruebas de resistencia

3er Test de resistencia- 2023

MUTACIONES DE RT ASOCIADAS A RESISTENCIA	
K70Q - M184V	
INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS Y NUCLEOTÍDICOS DE LA RT	
ABACAVIR (ABC)	Posible resistencia
DIDANOSINA (DDI)	Posible resistencia
LAMIVUDINA (3TC)/EMTRICITABINA (FTC)	Resistencia
ESTAVUDINA (D4T)	Posible resistencia
TENOFOVIR (TDF)	Posible resistencia
ZIDOVUDINA (AZT)	No hay pruebas de resistencia
INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA RT	
EFAVIRENZ (EFV)	No hay pruebas de resistencia
ETRAVIRINA (ETR)	No hay pruebas de resistencia
NEVIRAPINA (NVP)	No hay pruebas de resistencia
RILPIVIRINA (RPV)	No hay pruebas de resistencia
MUTACIONES DE PR ASOCIADAS A RESISTENCIA	
No se detectaron mutaciones asociadas, pero es posible que existan mutaciones vinculadas a IP no detectables en este momento, dado el antecedente de TARV	
INHIBIDORES DE LA PROTEASA	
ATAZANAVIR/R	No hay pruebas de resistencia
DARUNAVIR/R (DRV/R)	No hay pruebas de resistencia
FOSAMPRENAVIR/R (FPV/R)	No hay pruebas de resistencia
INDINAVIR/R (IDV/R)	No hay pruebas de resistencia
LOPINAVIR/R (LPV/R)	No hay pruebas de resistencia
NELFINAVIR (NFV)	No hay pruebas de resistencia
SAQUINAVIR/R (SQV/R)	No hay pruebas de resistencia
TIPRANAVIR/R (TPV/R)	No hay pruebas de resistencia
ARV INHIBIDOR DE INTEGRASA	
R263K E157Q	
MUTACIONES EN GEN DE INTEGRASA	
RALTEGRAVIR (RAL)	Posible resistencia
DOLUTEGRAVIR (DTG)	Posible resistencia
ELVITEGRAVIR (EVG)	Posible resistencia
BICTEGRAVIR (BIC)	Posible resistencia
Procesado por: MARIA BRASESCO Validado por: MARIA ROSA FLIELLER	

Hoja de ruta

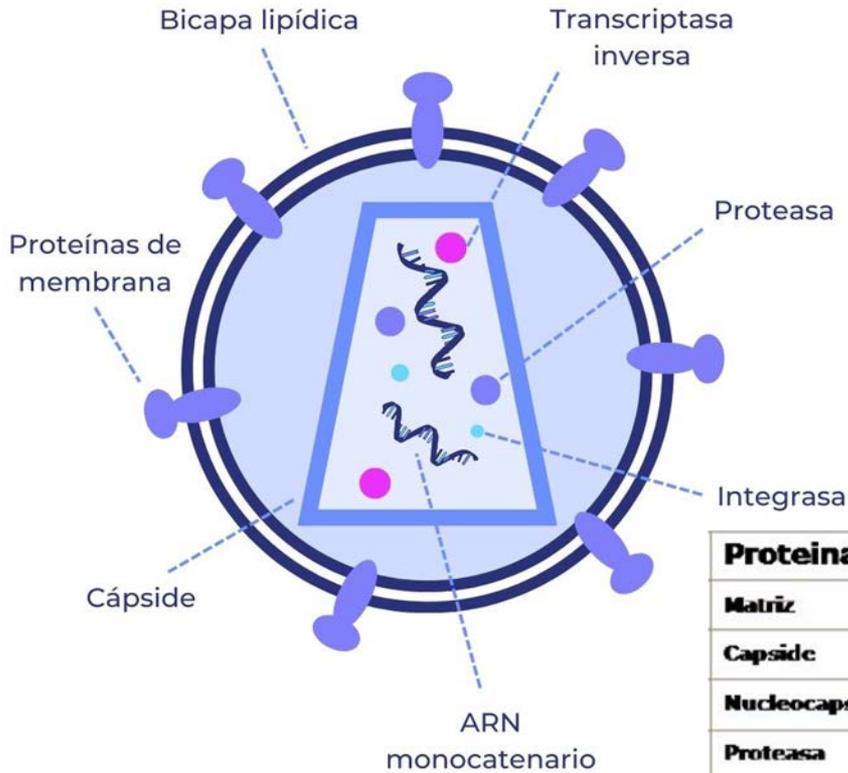
Revisión de INSTI

Fallo virológico

Conceptos generales de resistencia a ARV

Resistencia a INSTI

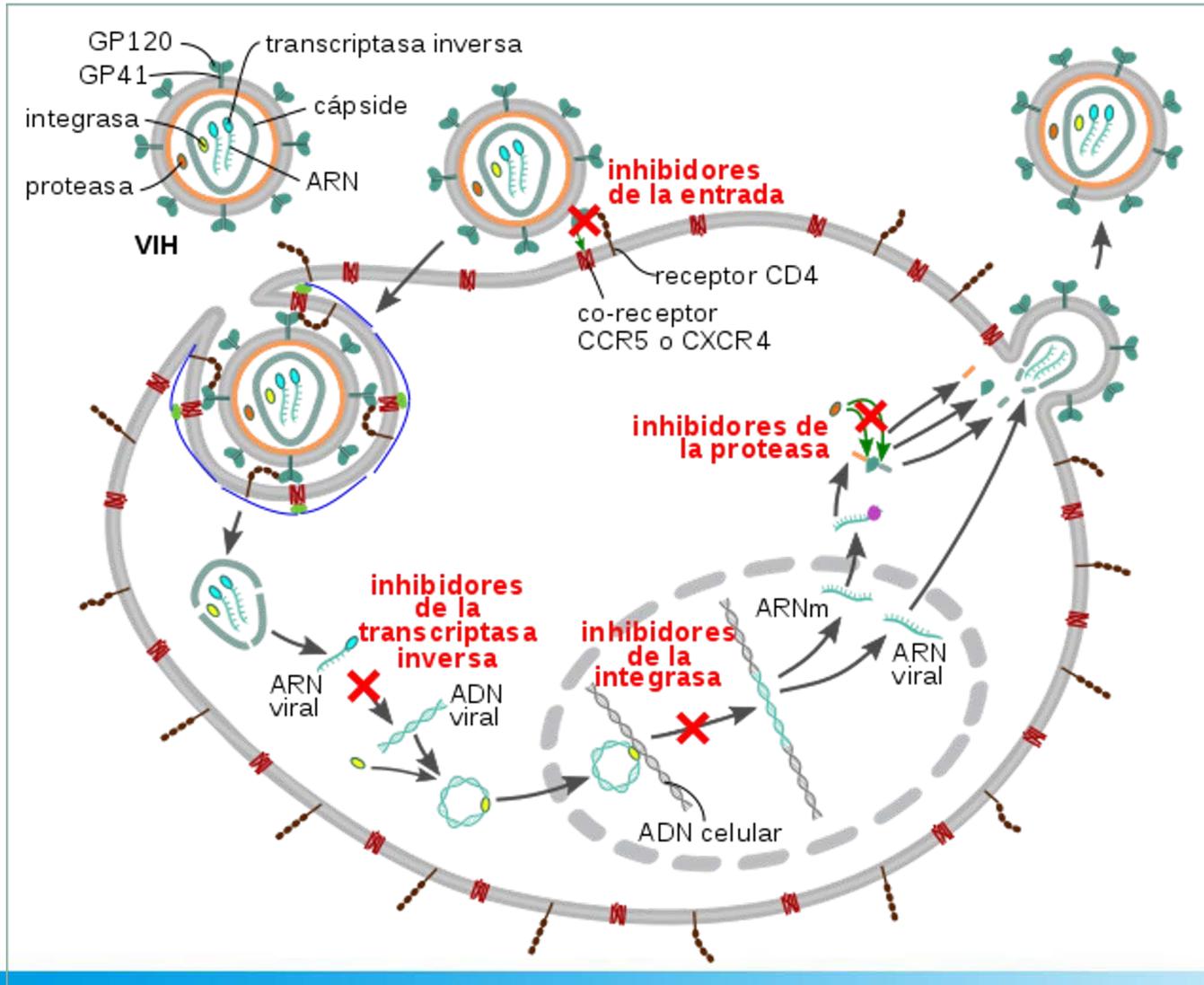
Virus del VIH



TIPO	GRUPO	SUBTIPO	RECOMBINANTES
HIV-1	M (mayor)	A,B,C,D,"E",F G,H,"I",J,K,L	A/E, B/F, A/G A/G/H/K/U
	O (outlier)		
	N (no M, no O)		
	P		
HIV-2	A,B,C,F,G		A/B

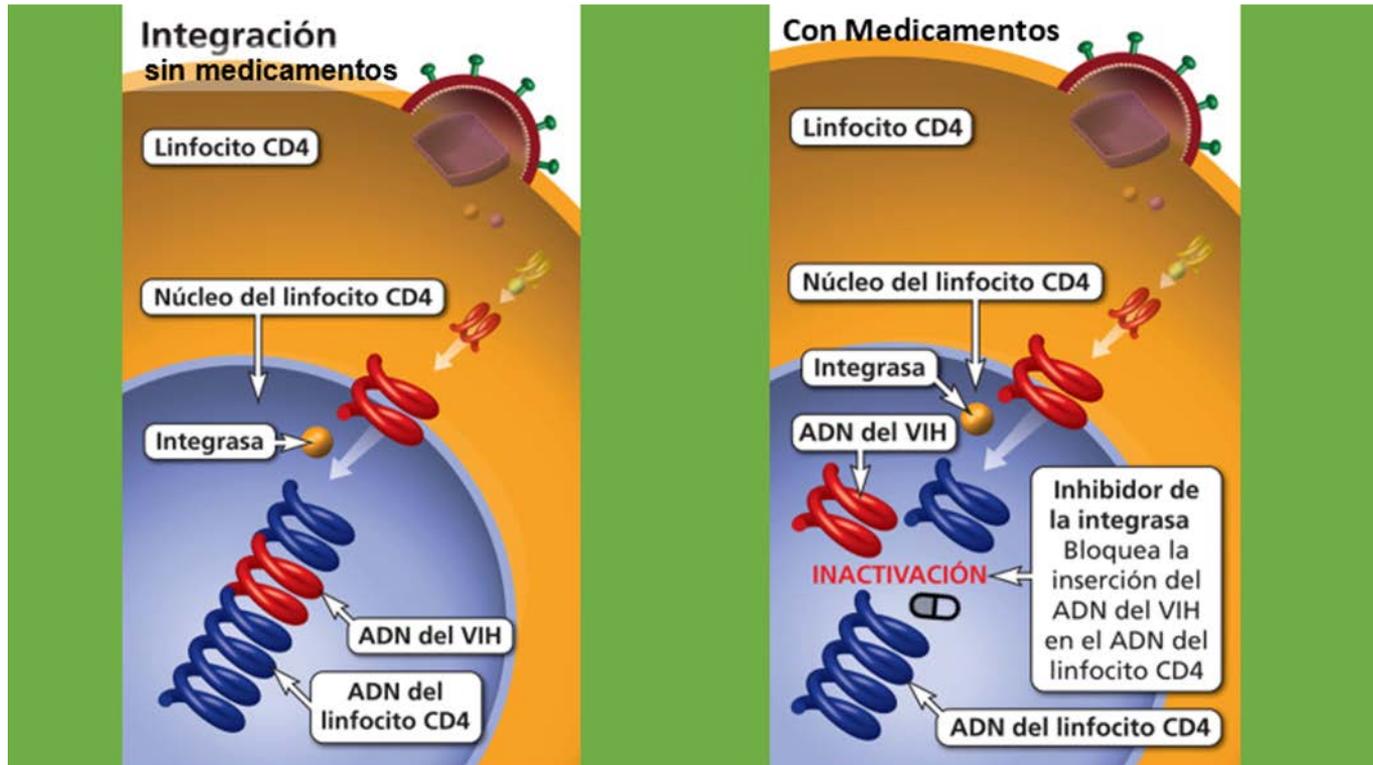
Proteína	Función
Matriz	Proteína de la matriz (gen gag)
Cápside	Proteínas de la capsida (gen gag); protege al core.
Nucleocápside	Proteína de la capsida (gen gag); protege al genoma, forma parte del core.
Proteasa	Esencial para el divaje de la proteína Gag durante la maduración
Transcriptasa Reversa	Retrotranscripción del RNA genómico, también tiene actividad RNAsaH
Integrasa	Codificada por el gen pol, es necesaria para la integración del provirus
Glicoproteínas de superficie	Proteínas externas de la envoltura; Antígeno viral muy importante. Interviene en la unión al receptor.
Proteína transmembrana	Glicoproteínas internas de la envoltura madura

Replicación del VIH



Inhibidores de la integrasa

Actúan bloqueando la reacción de transferencia de hebra del ADN proviral al ADN celular



Inhibidores de la Integrasa

FDA Approval of HIV Medicines

1981: First AIDS cases are reported in the United States.

1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-09	2010-14	2015-19	2020-24
1987 Zidovudine (NRTI)	1991 Didanosine* (NRTI)	1995 Lamivudine (NRTI) Saquinavir Mesylate* (PI)	2000 Didanosine EC* (NRTI) Kaletra (FDC) Trizivir (FDC)	2005 Tipranavir (PI)	2011 Complera (FDC) Nevirapine XR (NNRTI) Rilpivirine (NNRTI)	2015 Eviataz (FDC) Genvoya (FDC) Prezcoibix (FDC)	2020 Postemsavir* (AI) Tivicay PD (INSTI)
	1992 Zalcitabine* (NRTI)	1996 Indinavir* (PI) Nevirapine (NNRTI) Ritonavir (PI)	2001 Tenofovir DF (NRTI)	2006 Atripla* (FDC) Darunavir (PI)	2012 Stribild (FDC) Truvada (PrEP)	2016 Descovy (FDC) Odefsey (FDC)	2021 Cabotegravir (FDC) Cabotegravir (INSTI) Cabotegravir (PrEP)
	1994 Stavudine* (NRTI)	1997 Combivir (FDC) Delavirdine* (NNRTI) Nelfinavir* (PI) Saquinavir* (PI)	2002 Stavudine XR* (NRTI)	2007 Maraviroc (CA) Raltegravir (INSTI)	2013 Dolutegravir (INSTI)	2017 Julinca (FDC) Raltegravir HD (INSTI)	2022 Trimeq PD (FDC) Lenacapavir (CI)
		1998 Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)	2003 Atazanavir (PI) Emtricitabine (NRTI) Enfuvirtide (FI) Fosamprenavir (PI)	2008 Etravirine (NNRTI)	2014 Cobicistat (PE) Elvitegravir* (INSTI) Trimeq (FDC)	2018 Biktarvy (FDC) Cimduo (FDC) Delstrigo (FDC)	
		1999 Amprenavir* (PI)	2004 Epzicom (FDC) Truvada (FDC)			2019 Dovato (FDC) Descovy (PrEP)	

Drug Class Abbreviations:

AI: Attachment Inhibitor; CA: CCR5 Antagonist; CI: Capsid Inhibitors; FDC: Fixed-Dose Combination; FI: Fusion Inhibitor; INSTI: Integrase Inhibitor; NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; PE: Pharmacokinetic Enhancer; PI: Protease Inhibitor; PAI: Post-Attachment Inhibitor; PrEP: Pre-exposure prophylaxis

*Note: Approvals are for HIV treatment, unless otherwise indicated. Drugs in gray are no longer available and/or are no longer recommended for use in the United States by the HHS HIV/AIDS medical practice guidelines. These drugs may still be used in fixed-dose combination formulations. Fixed-dose combination brand products in gray may be available as generics.

For more information, visit HIVinfo.NIH.gov.

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Elsevier. 9na edición. 2021.

España. HIVinfo.NIH.gov. "FDA-Approved HIV Medicines#." Marzo/23. Disponible en:

<https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>

Inhibidores de la Integrasa en Uruguay

RALTEGRAVIR	DOLUTEGRAVIR	BICTEGRAVIR
<p>Fue el primer INI integrado al FTM, en Uruguay desde 2016.</p> <p>Se utilizó en primera instancia para uso en pacientes con resistencia al TARV y lo financiaba el FNR hasta el 2019. Luego se integra al FTM.</p>	<p>Fue incorporado al FTM en 2018.</p> <p>En nuestro país se utiliza como tratamiento de primera línea en varias combinaciones.</p>	<p>Ingresó a Uruguay en el año 2022 y aún no está integrado en el FTM.</p> <p>ASSE lo incluyó en su vademecum.</p> <p>coformulado con:</p> <p>Tenofovir alafenamida + Emtricitabina</p>

Guías TARV - MSP Uruguay

Categorías	Componentes		Plan	Comentarios
	INI	INTR		
Preferidos	DTG	TDF/XTC ¹	DTG+TDF/FTC DTG+TDF+3TC DTG/TDF/XTC	Al momento no se dispone de DFC ² de TDF y 3TC
		TAF/FTC	DTG+TAF/FTC	
	BIC	TAF/FTC	BIC/TAF/FTC	DFC
	Componentes		Plan	Condiciones
Alternativos	DTG	ABC/3TC	DTG/ABC/3TC	Disponer de resultado negativo de HLAB*5701
	DTG	3TC	DTG/3TC	CV < 500.000 copias/mL y CD4 ≥ 100 cel/μL Realizar TR basal ³ Descartar infección crónica por VHB
	RAL	TDF/XTC	RAL+TDF/XTC	BID. Se puede hacer QD si se dispone de RAL 600mg
	EFV	TDF/FTC	EFV/TDF/FTC	Realizar TR basal ³
	Componentes		Plan	Comentarios
No recomendados para inicio	EFV	AZT/3TC	EFV + AZT/3TC	Evitar AZT
		ABC/3TC	EFV + ABC/3TC	Posibilidad de reacciones alérgicas
	NVP	Cualquier INTR+3TC	NVP + AZT/3TC NVP + ABC/3TC NVP + TDF/XTC	Posología inconveniente, mayor número de comprimidos, menor potencia, mayor tasa de toxicidades
		IP/r (LPV/r; DRV+RTV)	3TC	IP/r+3TC
	Cualquier INTR+3TC		IP/r + AZT/3TC IP/r + ABC/3TC IP/r + TDF/XTC	Posología inconveniente, mayor número de comprimidos, requiere potenciador (ritonavir) con mayor tasa de interacciones; mayor tasa de efectos metabólicos y riesgo CV

¿A qué llamamos alta y baja barrera genética?

- Se trata de un concepto relacionado al número de mutaciones generadas por el virus que son capaces de disminuir la actividad viral frente a los fármacos utilizados.
- Existen algunos fármacos antirretrovirales que requieren múltiples mutaciones de resistencia a los fármacos utilizados para reducir su susceptibilidad → **ALTA BARRERA GENÉTICA**
- En cambio, existen otros fármacos antirretrovirales para los cuales una única mutación es suficiente para inducir susceptibilidad al tratamiento → **BAJA BARRERA GENÉTICA**

Potencia viral: Grado en que un ARV reduce los niveles plasmáticos de ARN del VIH.

Potencia viral + Barrera genética = Capacidad de protección del TARV

Clutter DS, et. al. Infect Genet Evol. 2016; 46:292-307. doi:
10.1016/j.meegid.2016.08.031

GUTIERREZ G, Cristina del R. INHRR [online]. 2007, vol.38, n.1 [citado 2024-05-15], pp.28-33.

Raltegravir

- Primer fármaco desarrollado en el año 2005
- **Baja barrera genética**, alta resistencia cruzada con otros INI.
- Metabolismo hepático, a través de la glucuronidación.
Precaución al utilizarlos con inductores de la glucuronidación como:
 - Rifampicina
 - Fenitoína
 - Fenobarbital
- Su uso está recomendado en mujeres embarazadas dado su elevada potencia de supresión rápida de carga viral.

EFFECTOS ADVERSOS:

- Nasofaringitis
- Exantema
- Aumento de las transaminasas y triglicéridos
- Mialgias y cansancio
- Insomnio y depresión

Elvitegravir/ Cobicistat

- Coformulado con Tenofovir disoproxil fumarato / Emtricitabina / Cobicistat.
No disponible en nuestro país.
- El cobicistat es un inhibidor de CYP3A sin actividad antiviral, utilizado para aumentar la exposición al elvitegravir.
- **Tiene baja barrera genética** y comparte mutaciones con Raltegravir.
- No se recomienda su uso en aquellos pacientes con un clearance de creatinina 70 ml/min.

EFFECTOS ADVERSOS

- Náuseas y vómitos
- Diarrea

Dolutegravir

- **Alta barrera genética**
- pocas interacciones farmacológicas tales como: metformina, carbamazepina, DFH y Rifampicina.
- Excelente penetrancia en el LCR.
- Se metaboliza por glucuronidación y no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450.
- Puede inhibir la secreción tubular de creatinina, lo que aumentan las secreciones séricas de creatinina sin afectar el FG.

EFFECTOS ADVERSOS:

- Náuseas y vómitos
- Diarrea

Bictegravir

- Coformulado con Emtricitabina y TAF
- **alta barrera genética.**
- Metabolizado a través de la glucuronidación y por la isoenzima CYP3A4.
- Inhibe la secreción tubular de creatinina y determina un aumento de la creatinina sérica aproximadamente de 0.1 mg/dl luego de 48 semanas de uso, sin afectar el FG. **No se recomienda su utilización en aquellos pacientes con un clearance de creatinina menor a 30 ml/min** ni en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- No se recomienda su uso en conjunto con rifampicina o rifamicinas

Cabotegravir

- Es el último INI incorporado y aprobado por la FDA en 2020.
- Se administra en conjunto con Rilpivirina para el tratamiento de infección por VIH como estrategia de optimización en pacientes con CV suprimida.
- **Posee poca interacción medicamentosa y una alta barrera genética además de su comodidad posológica**
- Los estudios han mostrado que la administración de este INI cada 8 semanas de forma inyectable de acción prolongada, logra mantener niveles plasmáticos elevados prometedores para los pacientes con infección por VIH.

EFFECTOS ADVERSOS:

- Náuseas y vómitos
- Fatiga, somnolencia.
- Cefalea
- Trastornos del sueño

Fallo virológico

- Se define como la **falta de supresión virológica (CV < 50 copias/ml) a las 24 semanas de iniciado el TARV o aumento de la carga viral por encima de 50 copias/ml**, confirmada en 2 determinaciones separadas al menos por un mes, luego de un período de supresión virológica
- En pacientes que suprimieron su carga viral, el fracaso virológico se define como una recurrencia de la viremia a >200 copias/mL en dos mediciones consecutivas tomadas con aproximadamente un mes de diferencia.

¿QUÉ SON LOS BLIPS?

Aumentos de la CV transitorios a bajos niveles luego de haber logrado la indetectabilidad, seguido de un retorno a la supresión virológica.

CV entre 500-1.000 copias/ ml o “blips” reiterados se han asociado a mayor riesgo de fallo virológico y mayor riesgo de adquisición de mutaciones asociadas a resistencia.

Causas de fallo virológico

Table 1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV

Causes of Virologic Failure

Patient/Adherence-Related Factors

- Comorbidities that may affect adherence (e.g., active substance abuse, mental health disorders, neurocognitive impairment)
- Unstable housing and other psychosocial factors
- Missed clinic appointments
- Interruption of or intermittent access to antiretroviral therapy
- Cost and affordability of antiretroviral medications (i.e., these factors may affect the ability to access or continue therapy)
- Adverse drug effects
- High pill burden and/or dosing frequency

HIV-Related Factors

- Presence of transmitted or acquired drug-resistant virus documented by current or past resistance test results
- Prior treatment failure
- Innate resistance to antiretrovirals due to viral tropism or the presence of HIV-2 infection/coinfection
- Higher pretreatment HIV RNA level (some regimens may be less effective at higher levels)

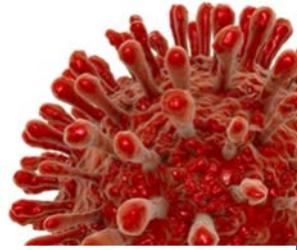
Antiretroviral Regimen-Related Factors

- Suboptimal pharmacokinetics (PKs) (e.g., variable absorption, metabolism, or possible penetration into reservoirs)
- Suboptimal virologic potency
- Low genetic barrier to resistance
- Reduced efficacy due to prior exposure to suboptimal regimens (e.g., monotherapy, dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NRTI] therapy, or the sequential introduction of drugs)
- Food requirements
- Drug-drug interactions with concomitant medications, which may reduce concentrations of the antiretroviral drugs
- Prescription (prescribing or dispensing) errors

Source: 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.

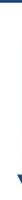
Resistencia a los ARV

VIRAL



- Cualquier cambio que mejore la replicación de un virus en presencia de un inhibidor.
- Mecanismo evolutivo de adaptación.
- Fenotípicas/genotípicas

CELULAR



- Células hospederas (linfocitos T CD4 o macrófagos).
- Consecuencia de mecanismos reguladores
- Disminuyen la sensibilidad a los fármacos.

Resistencia viral

GENOTÍPICA



Consecuencia de mutaciones puntuales en regiones del genoma viral que codifican proteínas clave del ciclo viral .

FENOTÍPICA

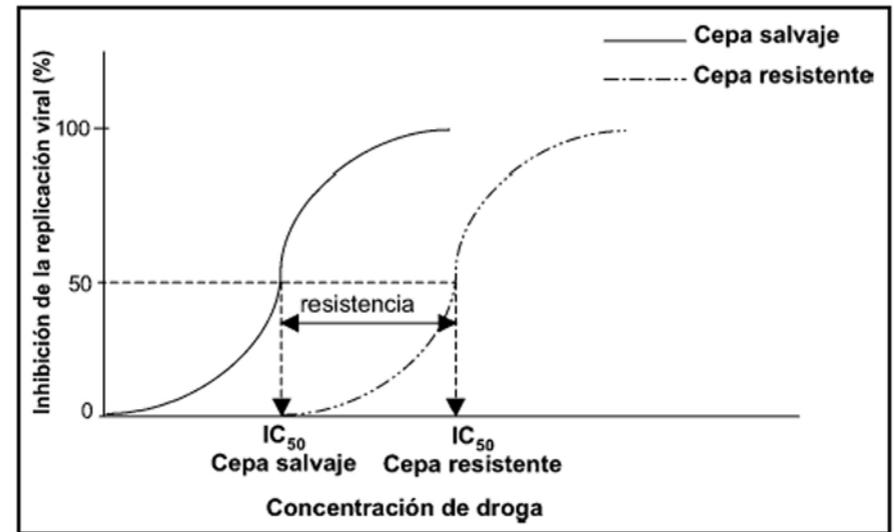
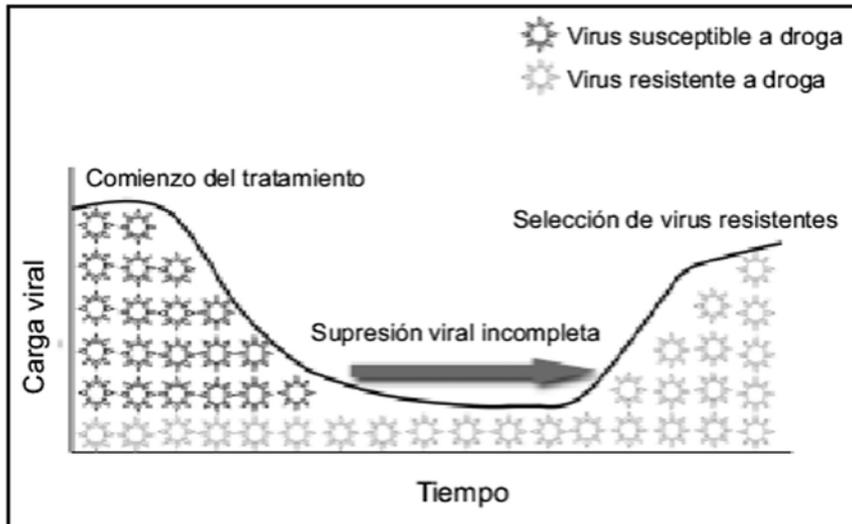


Consecuencia de resistencias genotípicas en población viral predominante como de resistencias celulares .

Resistencia viral

GENOTÍPICA

FENOTÍPICA



Resistencia viral

GENOTÍPICA

Mutaciones que difieren de la cepa salvaje.

Ej: R263K, número: posición en el gen donde se produjo la alteración, letra: AA. 1ra letra AA cepa salvaje 2da AA mutado.

Número de mutaciones necesario para resistencia depende de la barrera genética del ARV.

Test de resistencia genotípicos

FENOTÍPICA

Disminución en susceptibilidad del virus a una droga, determinada por la concentración necesaria de la misma para inhibir el crecimiento viral en un 50%. (CI 50)

Resistente si la CI 50 de la cepa del paciente para dicha droga es mayor que la CI 50 que la cepa referencia

Test de resistencia fenotípicos.

MUTACIONES

Primarias:

Producen variaciones en el sitio activo de la enzima afectando la afinidad por el sustrato, surgen como mecanismo de evasión frente a la actividad inhibitoria del fármaco.

Secundarias:

Tardías, compensatorias, restauran la alteración de la actividad cinética producida por la resistencia primaria. Restablecen fitness viral e incrementan grado de resistencia. Algunas antagónicas, revirtiendo la sensibilidad perdida por otra mutación.

Otras resistencias

NATURAL

Ejemplo, VIH-2 presenta una citosina en posición 181 del gen de la TR haciéndolo naturalmente resistente a los INNTR.

PRIMARIA

Presente desde antes de iniciar la TARV, se da principalmente por la infección inicial con una cepa de VIH que ya es resistente a uno o más ARV.

SECUNDARIA

Adquirida luego del inicio del TARV, generalmente bajo niveles subóptimos, por presión selectiva de los ARVs.

En Uruguay se recomienda solicitar test de resistencia en los siguientes casos:

PACIENTES SIN TARV

- Primo infección en adultos y niños (cuadro clínico compatible con síndrome retroviral agudo).
- Infección reciente (prueba diagnóstica de VIH previa negativa menor a 12 meses)
- Mujeres embarazadas
- Niños infectados por transmisión vertical
- Personas que se infectaron bajo PrEP
- Inicio con biterapia

PACIENTES CON TARV

- Fallo virológico (en adultos y niños).

Test de resistencia

Pruebas genotípicas:

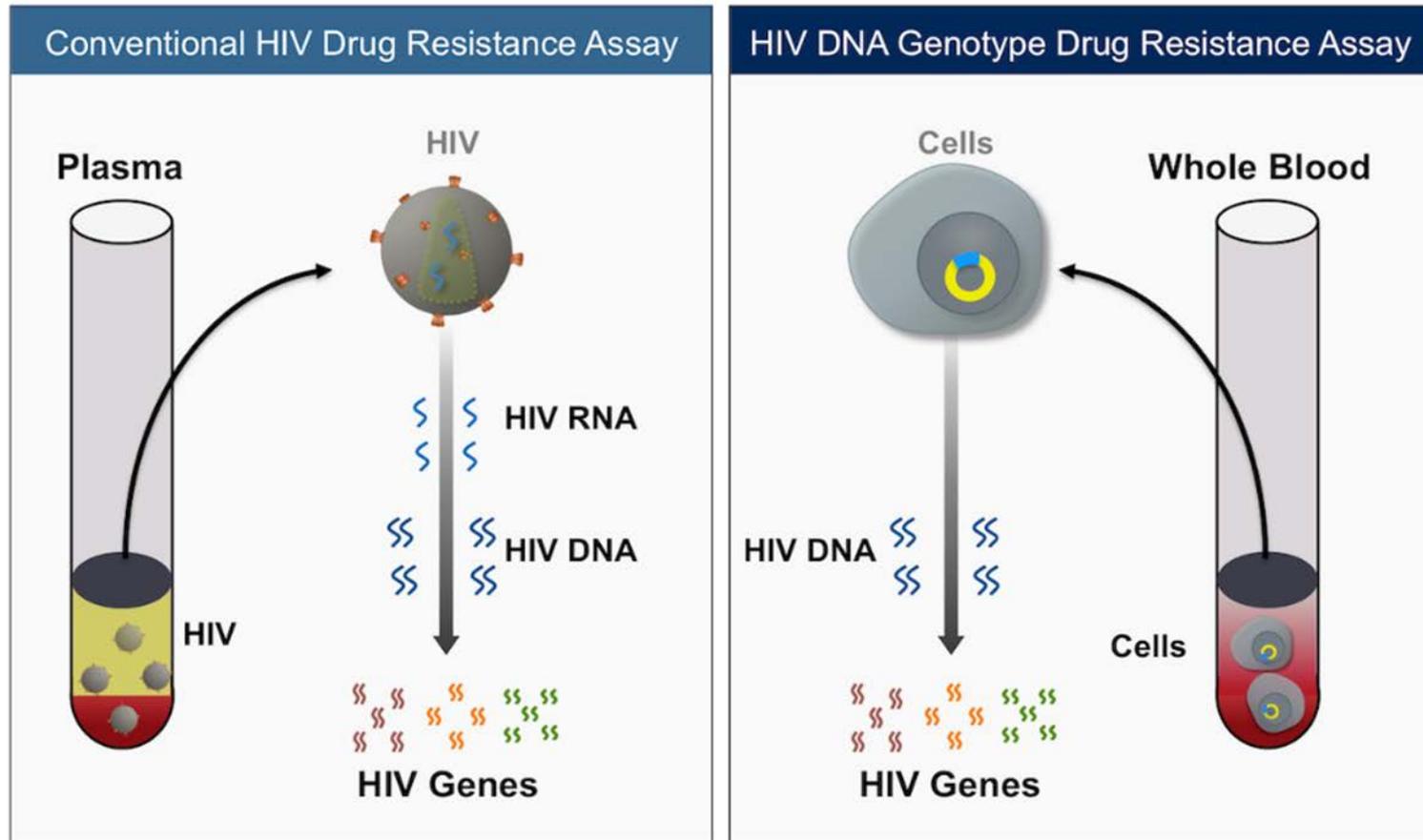


Figure 11 - HIV DNA Genotypic Drug Resistance Assay

In contrast to a conventional HIV drug resistance assay, which is performed on a plasma sample and typically requires HIV RNA levels of at least 500 copies/mL or more, an HIV DNA drug resistance assay is performed on whole blood and it detects proviral DNA that is incorporated into host DNA in cells infected with HIV. The HIV DNA resistance assay can be performed in patients who have undetectable plasma HIV RNA levels.

Test de resistencia

Pruebas fenotípicas:

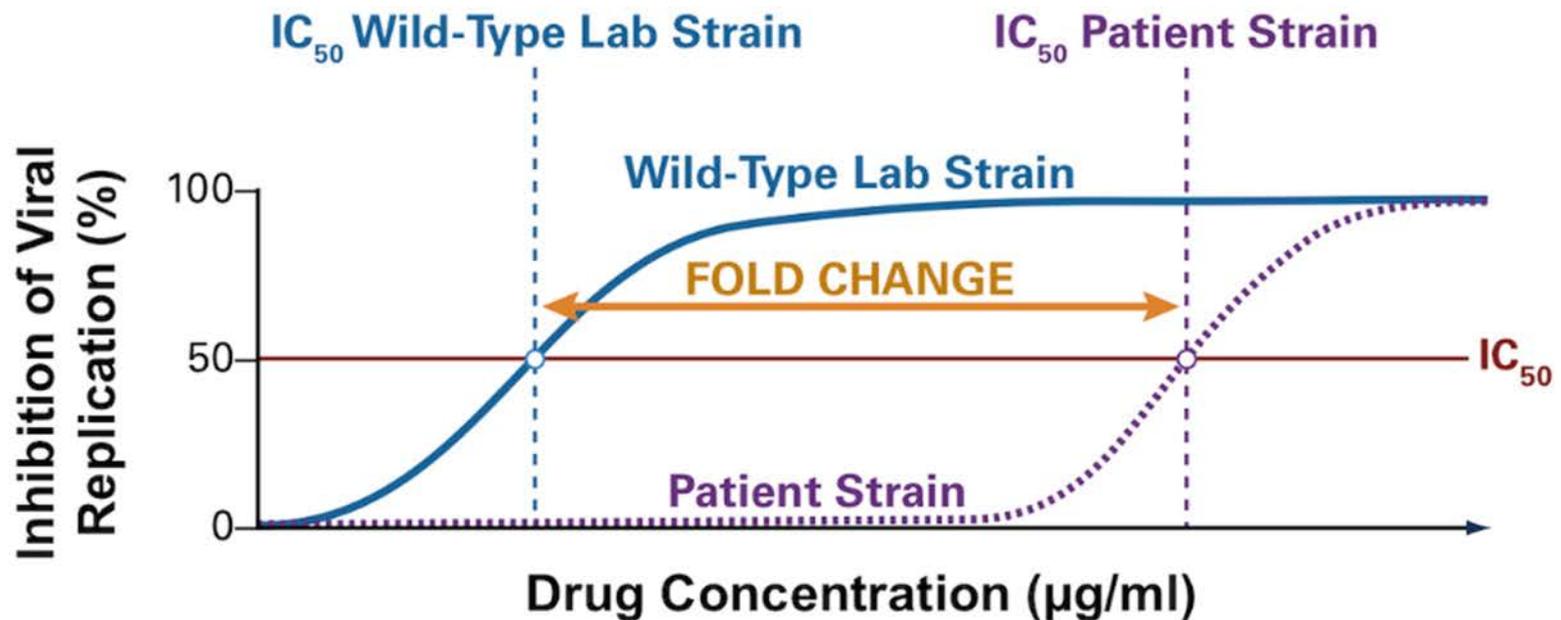


Figure 17 - Method for Calculating Level of Phenotypic Resistance

This graph shows the method for calculating the level of phenotypic resistance of a single antiretroviral medication. The antiretroviral drug is tested on a patient's HIV isolate and a laboratory reference (wild-type strain). The IC₅₀ represents the concentration of the antiretroviral drug required to cause 50% inhibition of HIV replication. The fold change is calculated by dividing the IC₅₀ of the patient's isolate by the IC₅₀ of the wild-type laboratory strain. As shown, as the curve shifts to the right, a higher concentration of drug would be required to inhibit HIV replication and thus the strain of HIV would be more resistant. The further the curve shifts to the right (for the patient's HIV strain tested), the greater the level of resistance.

Resistencia a los INI

Major Primary Integrase Mutations							
T	E	E	G	Y	S	Q	N
66	92	138	140	143	147	148	155
A	Q	K	S	R	G	H	H
I		A	A	C		R	
K		T	C	H		K	

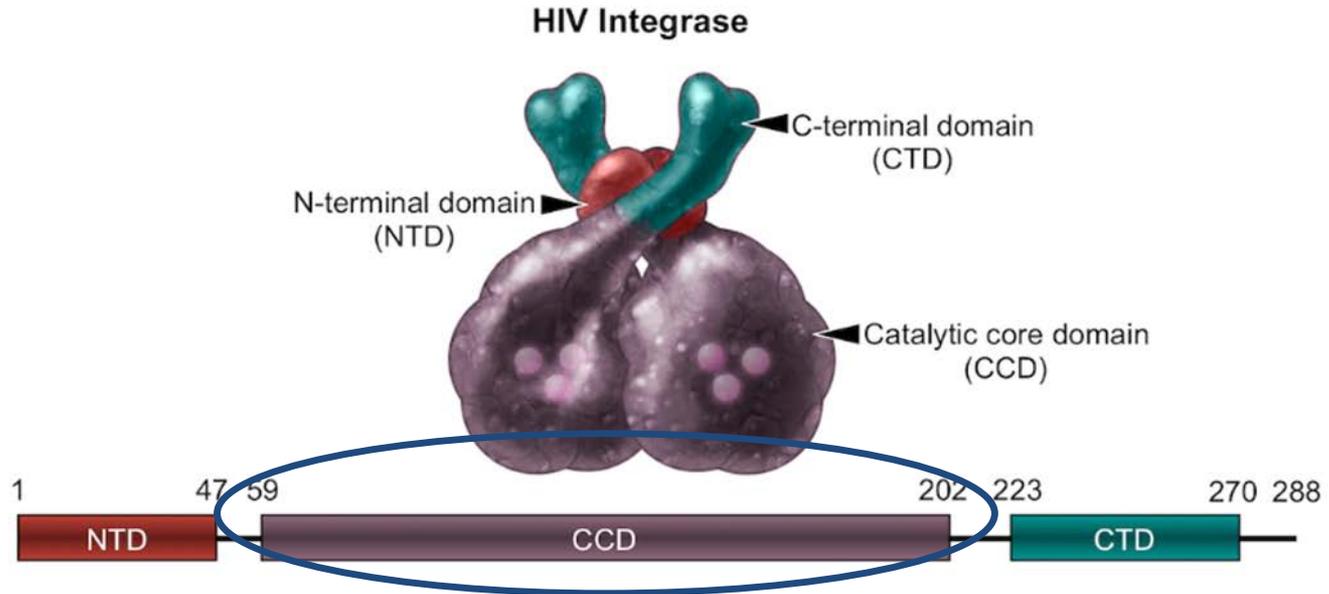


Figure 28 - Major Primary Integrase Resistance Mutations

HIV integrase enzyme is a 288-amino acid enzyme comprised of three structural domains: C-terminal domain, N-terminal domain, and the catalytic core domain. Eight major primary integrase resistance mutations have been identified. Note that all of these major primary resistance mutations are located in the catalytic core domain region of the integrase enzyme.

Raltegravir y Elvitegravir

PRIMERA GENERACIÓN	CARACTERÍSTICAS DE RESISTENCIA
<p data-bbox="63 375 359 411">RALTEGRAVIR</p> 	<p data-bbox="575 391 1856 491">- Tres vías principales: Q148, N155 e Y143 (Q148H + G140S, N155H + E92Q y Y143R + T97A) Q148 es la más común.</p> <p data-bbox="575 526 1808 634"><u>Pacientes con resistencia al Raltegravir, eventualmente pueden presentar resistencia de alto nivel a toda la clase de la integrasa.</u></p> <p data-bbox="575 708 1456 741">-G118R y F121Y , inducen resistencia cruzada a Dolutegravir</p> <p data-bbox="575 815 1798 915">-La mutación Q148 puede causar resistencia cruzada significativa al Dolutegravir y al Bictegravir.</p>
<p data-bbox="63 959 365 995">ELVITEGRAVIR</p> 	<p data-bbox="575 975 1870 1075">-Mutaciones principales: T66I, E92Q y Q148R. (E92Q es la más común), también pueden conferir susceptibilidad reducida a otros inhibidores de la integrasa.</p>

Dolutegravir

SEGUNDA GENERACIÓN	CARACTERÍSTICAS DE RESISTENCIA
<p data-bbox="65 405 388 444">DOLUTEGRAVIR</p> 	<p data-bbox="562 405 1779 439">R263K es la mutación más frecuente. Otras incluye S230R, N155H y N155H + E92Q.</p> <p data-bbox="562 479 1769 514">Más común en el contexto de mutaciones preexistentes de resistencia a la integrasa.</p> <p data-bbox="562 554 1383 588">Factores predisponentes para el desarrollo de mutación :</p> <ul data-bbox="562 592 1557 739" style="list-style-type: none"><li data-bbox="562 592 996 626">.monoterapia con dolutegravir<li data-bbox="562 631 1155 665">.terapia dual con lamivudina-dolutegravir<li data-bbox="562 669 1557 704">.resistencia a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.<li data-bbox="562 708 768 742">.Subtipos no B <p data-bbox="562 782 1798 816">R263K causa resistencia de nivel intermedio a Dolutegravir, Bictegravir y Cabotegravir.</p> <p data-bbox="562 856 1831 931">Pacientes en fracaso virológico inicial con Raltegravir pueden mantener susceptibilidad al dolutegravir.</p> <p data-bbox="562 971 1823 1045">Resistencia nivel bajo o intermedio, se podría aumentar la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día si se decide continuar con dolutegravir.</p>

Bictegravir y Cabotegravir

SEGUNDA GENERACIÓN	CARACTERÍSTICAS DE RESISTENCIA
<p data-bbox="65 344 343 382">BICTEGRAVIR</p> 	<p data-bbox="562 344 1870 422">Buena actividad con las siguientes mutaciones únicas comunes de la integrasa: 92Q, T97A, Y143C/R, Q148R y N155H.</p> <p data-bbox="562 472 1846 551">La combinación de G140A/C/S y Q148H/R/K se asocia a menudo con una susceptibilidad reducida al Bictegravir.</p> <p data-bbox="562 601 1765 636">NO se recomienda para el tratamiento, porque no es una opción aumentar las dosis.</p>
<p data-bbox="65 765 394 803">CABOTEGRAVIR</p> 	<p data-bbox="562 765 1856 886">En ensayos clínicos de tratamiento, se detectaron mutaciones de resistencia a la integrasa en individuos con fracaso virológico, incluyendo Q148Q/R, G140G/R, N155N/H, R263K, T97T/A y E138E/K.</p> <p data-bbox="562 936 1846 1015">Factores relacionados a fracaso virológico: VIH subtipo A6/A1; IMC 30 Kg/m² o superior y mutaciones a rilpivirina previas al inicio del tratamiento.</p> <p data-bbox="562 1022 1499 1058">Mayor fracaso cuando se inyectaba bimestral que mensualmente.</p> <p data-bbox="562 1108 1779 1229">En el ensayo clínico de PrEP, resistencia en 4 de 9 casos y las mutaciones incluyeron: R263K en un participante y Q148R en tres participantes. Surgieron varias mutaciones secundarias.</p>

Resistencia transmitida a ARV en Uruguay

Article

HIV Drug Resistance in Adults Initiating or Reinitiating Antiretroviral Therapy in Uruguay—Results of a Nationally Representative Survey, 2018–2019

Rosa Flieller¹, Susana Cabrera^{2,3}, Dora Ruchansky¹, Amalia Girón-Callejas⁴, María Brasesco¹, Daniel Pérez², Héctor Chiparelli¹, Claudia García-Morales⁴, Daniela Tapia-Trejo⁴, Jessica Monreal-Flores⁴, Giovanni Ravasi⁵, Michael R. Jordan^{6,7} and Santiago Ávila-Ríos^{4,*}

La resistencia a los INSTI de primera generación en Uruguay se atribuyó a la mutación **G163KR**.

Esta mutación, se halló en pacientes no expuestos a INSTI que tenían infección con subtipo F, virus recombinantes BF u otros virus recombinantes F.

La mutación G163KR no se asoció con resistencia del VIH a los INSTI de segunda generación.

¿Cuál es la situación actual en Uruguay?

Resistencia adquirida a INSTI

- La evidencia que surge de los ensayos clínicos muestra una muy baja incidencia de resistencia a INSTI al fallo
- Existen reportes en el “mundo real” de la aparición de resistencia a INSTI más prevalente respecto a los reportes de los ECA



Algunas características que se podrían asociar al surgimiento de resistencia a INSTI:

- Subtipos no-B
- Tiempo prolongado en fallo
- Monoterapia con DTG y terapia dual
- Presencia de mutaciones en los INTR acompañantes

Aprendizajes

Dolutegravir y bictegravir son INSTI de elevada barrera genética a la resistencia

Al indicar DTG en pacientes con fallo previo, tener en cuenta el nivel de resistencia al resto de los ARV que formarán parte de la nueva terapia.

La incidencia de mutaciones de resistencia a DTG es baja pero es posible en el mundo real.

Con la expansión del uso de INSTI en nuestro país, es importante contar con estudios periódicos de resistencia transmitida incluyendo estudio de la integrasa



Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, 2024.