

Resistencias a antirretrovirales en VIH - 1

Dres. Angel Leal, Jorge Narváez
Prof. Agregada Susana Cabrera



Caso clínico

- SM, 31 años.
- VIH diagnosticado en el 2005. Transmisión sexual. Estadio C3
- No adicciones. No coinfecciones.
- 04/2006: Meningoencefalitis criptocócica. DVP.
- 06/2006: Inicia TARV.
- 09/2006: Meningoencefalitis sin agente identificado: ¿SIRI? Recibe tratamiento antituberculoso + corticoides.

	CD4	CV	TARV	Otros fármacos
09/2005	144	268.072 (5.42)		
06/2006			ZDV/3TC/SQV-r	TMT-SMX + Fluconazol
09/2006	159	885 (2.95)	“	TMT-SMX + Fluconazol + anti BK
10/2006	41	<50	“	TMT-SMX + Fluconazol + anti BK
12/2006	461	100 (2.00)	“	TMT-SMX + Fluconazol + anti BK
04/2007	276	141 (2.15)	“	Fluconazol + anti BK
09/2007	279	38.640 (4.58)	“	-----
01/2008	314	30.274 (4.48)	“	-----
01/2008	314	30.274 (4.48)	ZDV/3TC/SQV-r	-----
03/2008: Test de Resistencia				



3/2008: Test de resistencia

Subtipo BF

Mutaciones: TR: M184V

PR: L10V, I15V, K20R, M36I, **G48V**, T74S, **V82A**, **I84V**

INTERPRETACIÓN TR 2008:

ABC	I
3TC/FTC	R
D4T	S
DDI	S
ZDV	S
TDF	S

EFV	S
NVP	S
ETR	S

ATV/r	R
DRV/r	S
FPV/r	I
IDV/r	R
LPV/r	I
SQV/r	R

CD4	CV	TARV	Otros fármacos
05/2008		ZDV/3TC/EFV	



	CD4	CV	TARV	Otros fármacos
05/2008			ZDV/3TC/EFV	
09/2008	274	5.333 (3.73)	“	
02/2009	405	13.052 (4.11)	“	
04/2009: Test de Resistencia				

4/2009: Test de resistencia

Mutaciones:

TR: M184V, 188L, 225H

PR: I15V, M36I

ABC	I
3TC/FTC	R
D4T	S
DDI	S
ZDV	S
TDF	S

EFV	R
NVP	R
ETR	I

ATV/r	S
DRV/r	S
FPV/r	S
IDV/r	S
LPV/r	S
SQV/r	S

Plan en fallo: AZT/3TC + SQV/r

3/2008: Test de resistencia

Subtipo BF

Mutaciones:

TR: M184V

PR: L10V, I15V, K20R, M36I, **G48V**, T74S, **V82A**, **I84V**

ABC	I	EFV	S	ATV/r	R
3TC/FTC	R	NVP	S	DRV/r	S
D4T	S	ETR	S	FPV/r	I
DDI	S			IDV/r	R
ZDV	S			LPV/r	I
TDF	S			SQV/r	R

Plan en fallo: AZT/3TC + EFV

4/2009: Test de resistencia

Subtipo BF

Mutaciones:

TR: M184V, 188L, 225H

PR: I15V, M36I

ABC	I	EFV	R	ATV/r	S
3TC/FTC	R	NVP	R	DRV/r	S
D4T	S	ETR	I	FPV/r	S
DDI	S			IDV/r	S
ZDV	S			LPV/r	S
TDF	S			SQV/r	S



Aspectos a discutir:

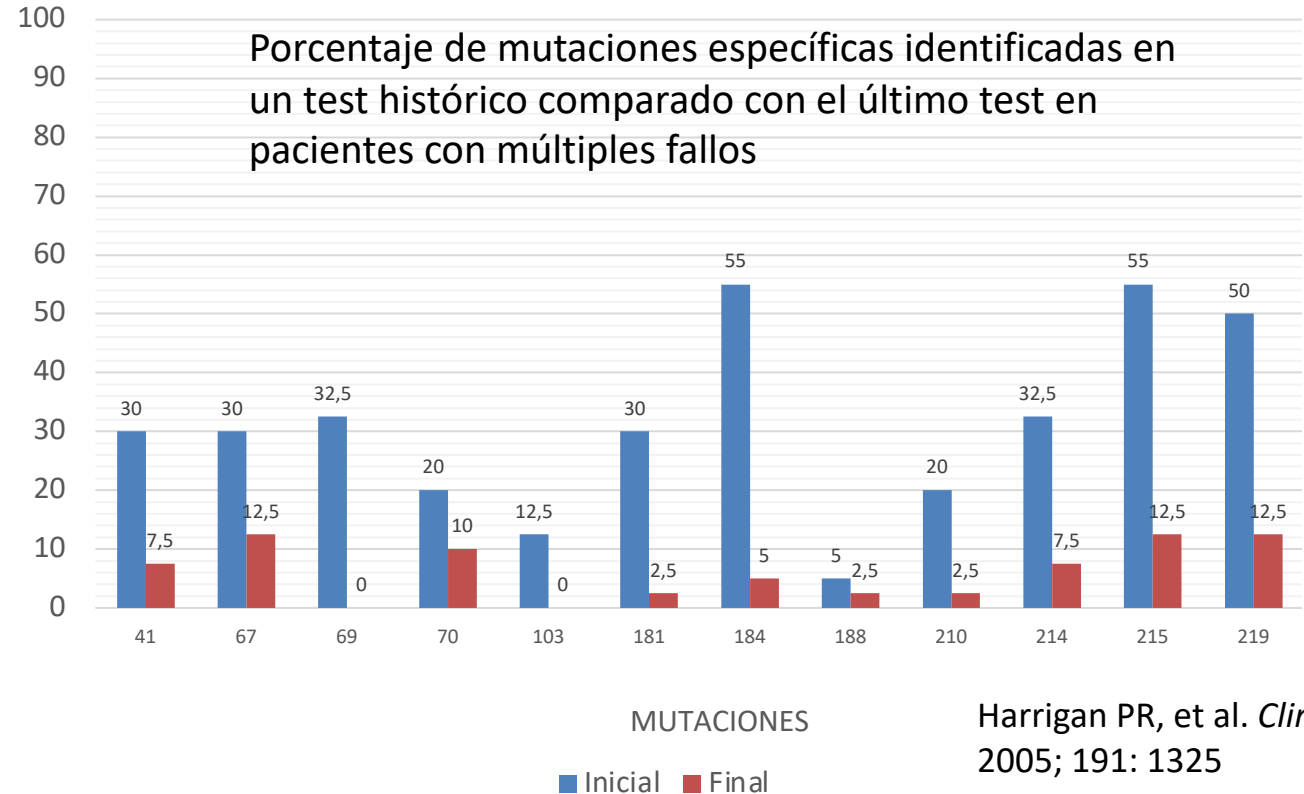
1. Explique la aparente resensibilización de los IP en el 2º test de resistencia.



Aspectos a discutir:

1. Explique la aparente re-sensibilización de los IP en el 2º test de resistencia.

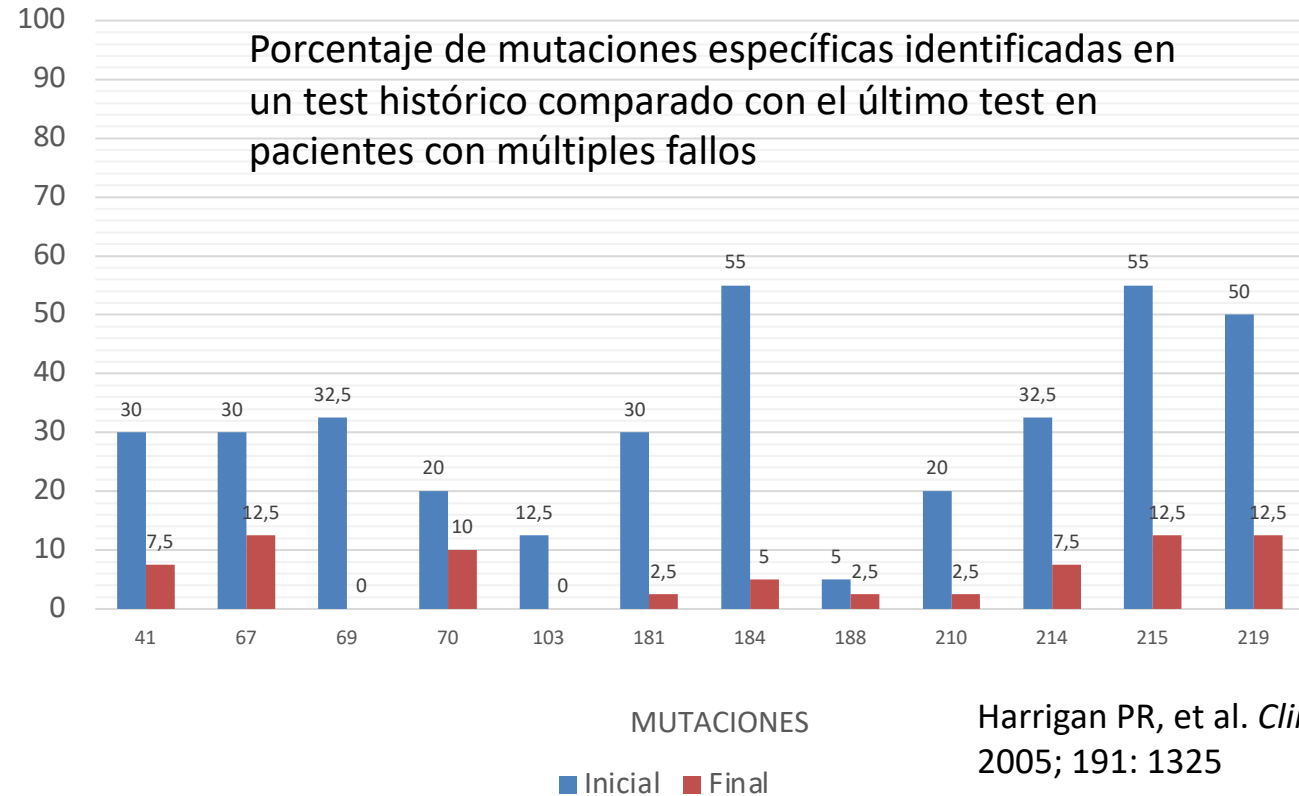
- El test de resistencia identifica mutaciones al plan ARV que recibe el paciente al momento de su realización
- Con la técnica habitual, no identifica variantes minoritarias (<20%) ni mutaciones a ARV previos (con excepciones)
- Las mutaciones previas NO desaparecen, se “archivan”. Reaparecen con una nueva exposición



Aspectos a discutir:

1. Explique la aparente re-sensibilización de los IP en el 2º test de resistencia.

- Para diseñar un plan ARV eficaz, es necesario volver a analizar, utilizando bases de datos de acceso libre, todas las mutaciones, históricas y actuales



Harrigan PR, et al. *Clin Infect Dis* 2005; 191: 1325

Instrumentos para análisis de mutaciones:

- Stanford HIV Drug Resistance Database. Major HIV-1 Drug resistance Mutations. <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/>
- Guía de resistencias a los antirretrovirales: Actualización 2020. Red de investigación en SIDA. <https://www.redris.es/legal/-/blogs/guia-de-resistencias-a-los-antirretrovirales-de-la-ris-actualizacion-2020>
- ANRS AC11 Resistance Group. HIV-1 genotypic drug resistance interpretations algorithm's. November 2019, version 30. <https://hivfrenchresistance.org/wp-content/uploads/2021/10/Algo-nov2019-HIV2.pdf>



	CD4	CV	TARV	Otros fármacos
05/2008			ZDV/3TC/EFV	
09/2008	274	5.333 (3.73)	“	
02/2009	405	13.052 (4.11)	“	
04/2009: Test de Resistencia				

Plan: TDF+3TC+ETR+DRV/r

CV indetectable desde el 2009

	CD4	CV	TARV	Otros fármacos
05/2008			ZDV/3TC/EFV	
09/2008	274	5.333 (3.73)	“	
02/2009	405	13.052 (4.11)	“	
04/2009: Test de Resistencia				

Plan: TDF+3TC+ETR+DRV/r
CV indetectable desde el 2009

Aspectos a discutir:

1. Explique la aparente resensibilización de los IP en el 2º test de resistencia.
2. Luego del 2º test se cambia TARV a TDF + 3TC + ETR + DRV/r permaneciendo indetectable hasta el momento actual, se decide considerar opciones de TARV mas sencillas, ¿Cómo evalúa la resistencia previa de este paciente?



Stanford University

HIV DRUG RESISTANCE DATABASE

A curated public database to represent, store and analyze HIV drug resistance data.

Drug resistance interpretation: PR

HIVDB 9.0 (2021-02-22)

PI Major Resistance Mutations: **G48V, V82A, I84V**
 PI Accessory Resistance Mutations: None
 Other Mutations: L10V, M36I, T74S

Protease Inhibitors

atazanavir/r (ATV/r)	High-Level Resistance
darunavir/r (DRV/r)	Low-Level Resistance
lopinavir/r (LPV/r)	High-Level Resistance

Drug resistance interpretation: RT

HIVDB 9.0 (2021-02-22)

NRTI Resistance Mutations: **M184V**
 NNRTI Resistance Mutations: **Y188L, P225H**
 Other Mutations: None

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

abacavir (ABC)	Low-Level Resistance
zidovudine (AZT)	Susceptible
stavudine (D4T)	Susceptible
didanosine (DDI)	Potential Low-Level Resistance
emtricitabine (FTC)	High-Level Resistance
lamivudine (3TC)	High-Level Resistance
tenofovir (TDF)	Susceptible

Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

doravirine (DOR)	High-Level Resistance
efavirenz (EFV)	High-Level Resistance
etravirine (ETR)	Potential Low-Level Resistance
nevirapine (NVP)	High-Level Resistance
rilpivirine (RPV)	High-Level Resistance



Interpretación del análisis de mutaciones acumuladas

Aspectos a discutir:

1. Explique la aparente resensibilización de los IP en el 2º test de resistencia.
2. Luego del 2º test se cambia TARV a TDF + 3TC + ETR + DRV/r permaneciendo indetectable hasta el momento actual, se decide considerar opciones de TARV mas sencillas, ¿Cómo evalúa la resistencia previa de este paciente?
3. De acuerdo a la evaluación realizada, proponga 3 planes de TARV posibles para la optimización.

- A new regimen can include two fully active ARV drugs if at least one with a high resistance barrier is included (e.g., dolutegravir or boosted darunavir) **(AI)**. If no fully active drug with a high resistance barrier is available, then every effort should be made to include three fully active drugs **(AI)**.

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



Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)



Resistencias a antirretrovirales

Conceptos

- La resistencia a antirretrovirales se define como la disminución de la susceptibilidad del virus a una droga, que en general, se determina por la concentración necesaria de la misma para inhibir el crecimiento viral en un 50%, CI %50.
- Hay resistencia a TARV cuando la CI para dicha droga es mayor que la CI 50 que la cepa patrón o referencia.

Resistencia primaria o transmitida: es aquella que se presenta en pacientes que no han recibido aún TARV, debido a la adquisición de un virus que posee mutaciones asociadas a resistencia.

Resistencia secundaria o adquirida: a la que surge en el contexto de un paciente en TARV, bajo la presión selectiva de los ARVs.



Conceptos fundamentales

Mutaciones primarias

Generan cambios en el genoma que producen variaciones en el sitio activo de la enzima y afecta su afinidad por el sustrato, surgen como mecanismo de evasión frente a la actividad inhibitoria del fármaco.

Mutaciones secundarias

Surgen tardíamente para restaurar la alteración de la actividad cinética producida por la resistencia primaria. Por lo tanto la mutaciones pueden incrementar la replicación viral y la adaptación (fitness viral).

Barrera genética

Número de mutaciones de resistencias necesarias para que el virus desarrolle resistencia fenotípica al fármaco.

Robustez

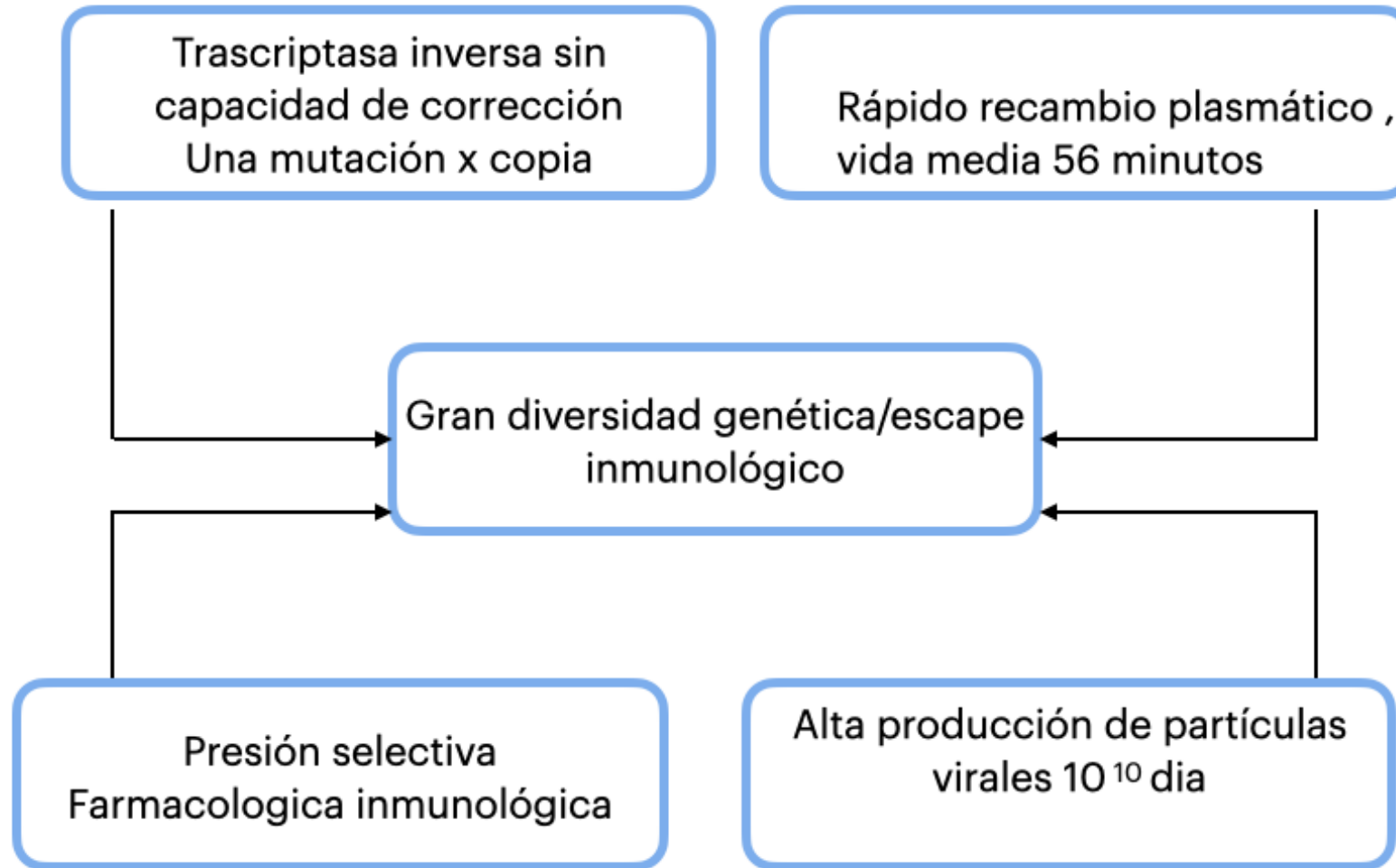
Dificultad para que aparezca mutaciones de resistencia cuando se produce un fracaso virológico en presencia del fármaco.

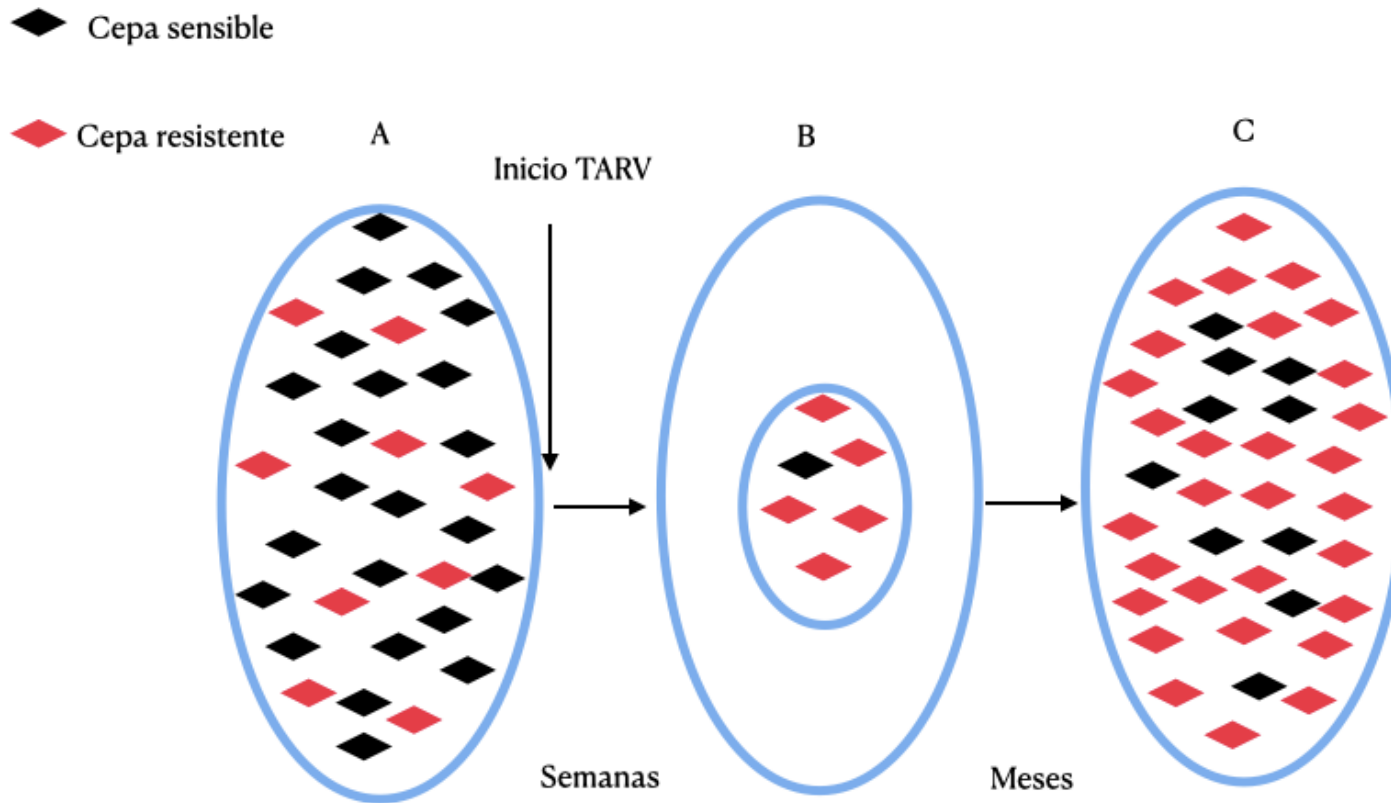
Cuasi especies

Variantes derivadas del inóculo inicial que se generan por errores asociados al no control de calidad de transcripción de la enzima transcriptasa reversa.



Factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la resistencia viral del VIH - 1

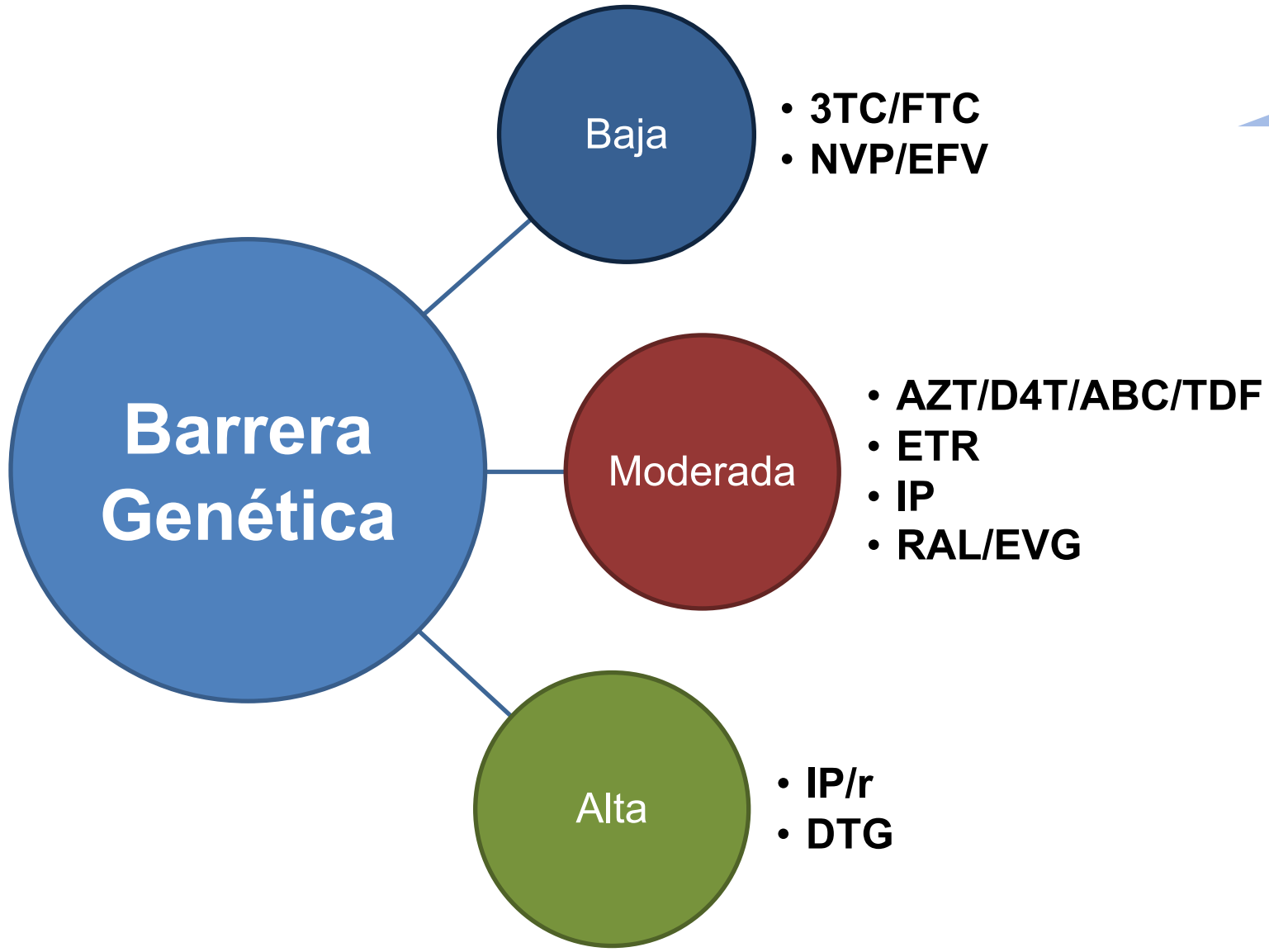




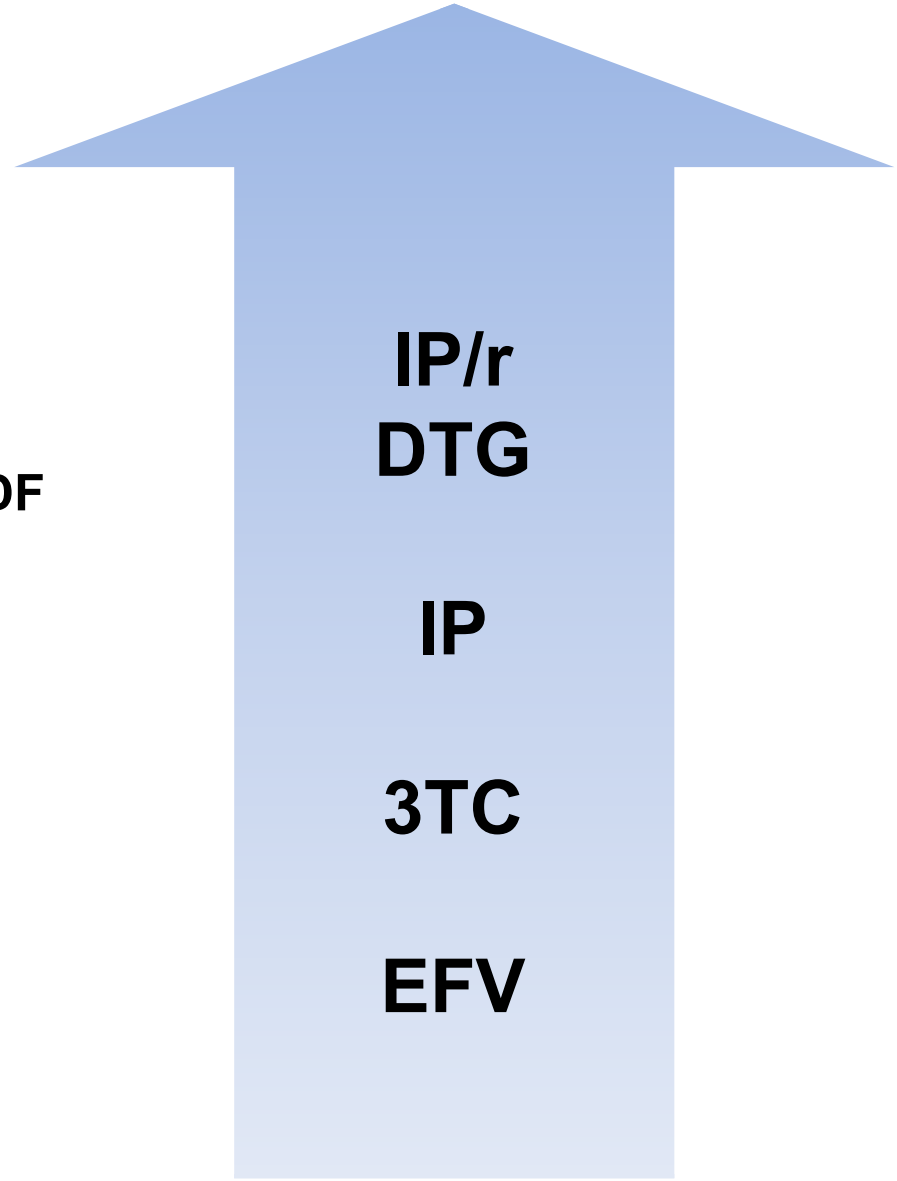
- A: Población antes de TARV, cuasispecies sensibles, minoría con resistencia
 B: Población bajo TARV inicio de predominio de cuasispecies con resistencia
 C: Población con varios meses de tratamiento con franco predominio de cepas resistentes

Efecto del TARV parcialmente supresivo sobre la selección de cuasi especies con mutaciones de resistencia preexistentes

Barrera genética



Robustez



Fallo terapéutico



Ausencia de respuesta o respuesta inadecuada al TARV que puede evidenciarse mediante la expresión de uno o varios fallos.



Fallo virológico

CV detectable a las 24 semanas de inicio o cambio de un TARV.

Aumento de la CV confirmado en 2 determinaciones separadas al menos por un mes, luego de un periodo de supresión virológica.



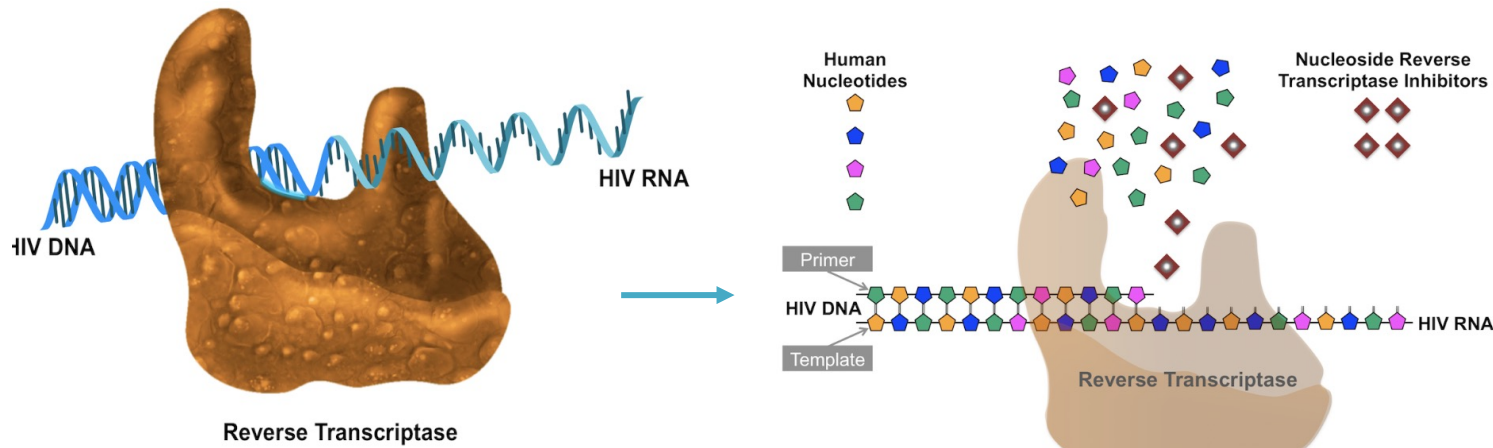
Fallo inmunológico

Falta de incremento de CD4 al año de TARV (mínimo 25 a 50 células/mL).

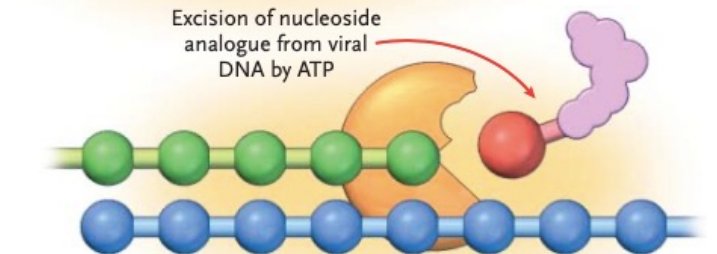
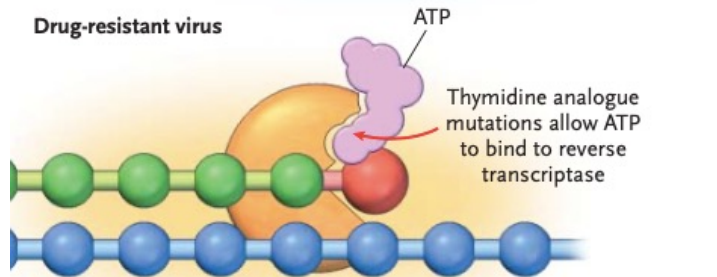
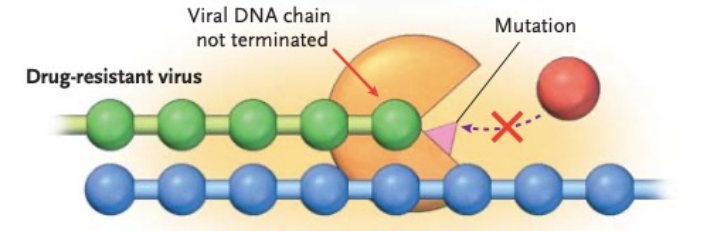
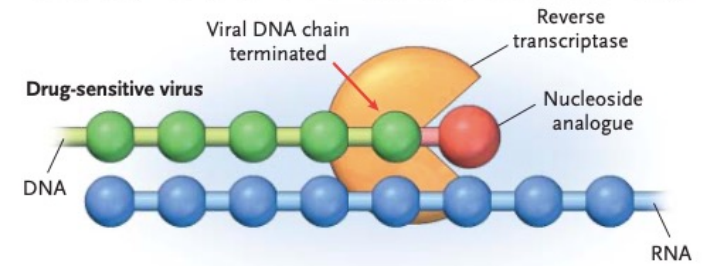
Descenso entre 30% y 50% del valor previo, confirmado en 2 determinaciones separadas por lo menos 30 días

Adherencia inadecuada, alteración en la absorción, interacciones farmacológicas, **resistencia ARV**, errores de prescripción, disminución plasmática del fármaco

Resistencia a inhibidores nucleotídicos / nucleosídicos de la transcriptasa inversa



A
Resistance by Interference with the Incorporation of a Nucleoside Analogue



Resistencia a inhibidores nucleotídicos / nucleosídicos de la transcriptasa inversa

Existen por lo menos 34 mutaciones descritas y se han documentado por lo menos 3 vías de desarrollo de multiresistencia a ITAN.

1. Acúmulo de TAMs (asociadas a ITAN timidínicos).
2. Complejo de inserción de tres serinas en codones 67-70 (69sss).
3. Complejo de multiresistencia Q151.

Resistencia a inhibidores nucleotídicos / nucleosídicos de la transcriptasa inversa

Acúmulo de TAMs (asociadas a ITAN timidínicos).

Confieren resistencia a todos los INTI excepción de FTC y 3TC.

En general con más de 3 TAM, especialmente M41L y L210W, resistencia completa a todos excepto TDF.

TDF mantiene más actividad ante TAM.

La M184 revierte en algún grado resistencia a TAMs .

Antagonismo fenotípico bidireccional con K65R raramente coexiste con TAMs.



Resistencia a inhibidores nucleotídicos / nucleosídicos de la transcriptasa inversa

Complejo de inserción de tres serinas en codones 67-70 (69sss).

- Implica inserción de más de dos aminoácidos S-S, S-A, S-G.
- Resistencia a todos los INTRs especialmente cuando aparece junto a 1 o más TAM 1.

Complejo de multirresistencia Q151 M

- Resistencia a todos los INTRs, a excepción de TDF (salvo asocie K65R).
- Incluye a A62V ,V751,F166Y.
- La mutación más relevante del complejo es Q151M. El resto de mutaciones no confiere resistencia significativa.

Mutaciones relevantes

M184V/I : Resistencia de alto grado 3TC y FTC

- Hipersusceptibilidad AZT y TDF/TAF.
- Impacto en capacidad replicativa (fitness viral), por lo que diversos estudios recomiendan mantener 3TC/FTC a pesar de presencia de mutación.
- Resistencia intermedia a ABC.

K65R: Seleccionada por TDF principalmente, asocia a menos fitness viral.

- Respuesta reducida a TDF, ABC, 3TC,/FTC, aumenta sensibilidad AZT.
- Las TAMs o TTO con AZT previene emergencia de K65R en presencia de TDF.
- La M184V/I aumenta sensibilidad TDF.



Resistencia a inhibidores nucleotídicos / nucleosídicos de la transcriptasa inversa

	No TAMs					TAMs						MDR	
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
Consenso	M	K	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	V/I	R										Ins	M
FTC	V/I	R										Ins	M
ABC	V/I	R	E	V/I	F	L			W	FY		Ins	M
TDF		R	E		F	L		R	W	FY		Ins	M
ZDV						L	N	R	W	FY	QE	Ins	M

TAMs: Mutaciones asociadas a análogos de timidina. Seleccionadas por AZT y d4T. No TAMs: Evitan incorporación del INRT. MDR: Mutaciones de multidrogo resistencia. La inserción T69 ocurre con TAMs. Q151M se selecciona junto a no TAMs y a las mutaciones accesorias: A62V, V75I, F77L y F116Y. M184VI: La más común de las Mutaciones de Resistencia a INRT. Causa alto nivel de resistencia in vitro a 3TC/FTC pero no constituye contraindicación para el fármaco ya que aumenta la susceptibilidad a TDF y AZT y disminuye el fitness viral. Mutaciones adicionales: K65N es similar a K65R pero más débil. K70GQNT similares a K70E. T215SCDEIVALN (215 revertientes) emergen desde T215YF en ausencia de presión selectiva de INRT.

Referencias de tablas

- *Alto nivel de reducción de susceptibilidad o de la respuesta virológica*
- *Reducción de susceptibilidad o respuesta virológica*
- *Reducción de susceptibilidad en combinación con otras mutaciones de resistencia*
- *Aumento de susceptibilidad*

Resistencia a inhibidores no nucleósidos de la TI (INNTR)

Baja barrera genética en presencia de supresión viral incompleta y gran capacidad de resistencia cruzada.

Mutaciones principales (80%): K103N, Y181C, G190A.

Ninguna de ellas afecta el *fitness* viral por lo que no son drogas atractivas para mantenerlas en esquemas no supresivos.

La etravirina es una droga útil en los esquemas de rescate, pero debe estar acompañada con drogas de mayor barrera genética o potencia como los IP/r.



Resistencia a inhibidores INNTR

Más frecuente

Frecuente

Individuo altamente expuestos

	100	101	103	106	181	188	190	230					
Consenso	L	K	K	V	Y	Y	G	M					
NVP	I	E/P	NS	AM	CIV	LCH	ASEQ	L					
EFV	I	E	P	NS	A	M	CIV	L	C	H	A	SEQ	L
ETR	I	E	P			C	I	V	L	AS	EQ	L	
RPV	I	E	P			C	I	V	L	AS	EQ	L	

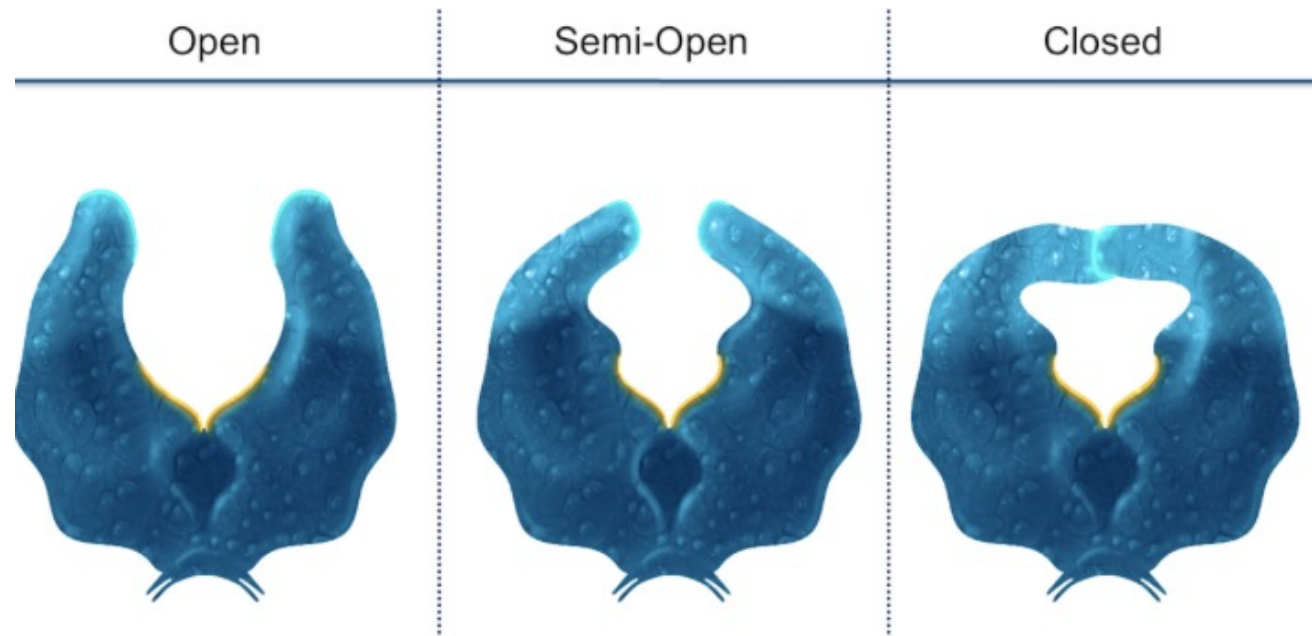
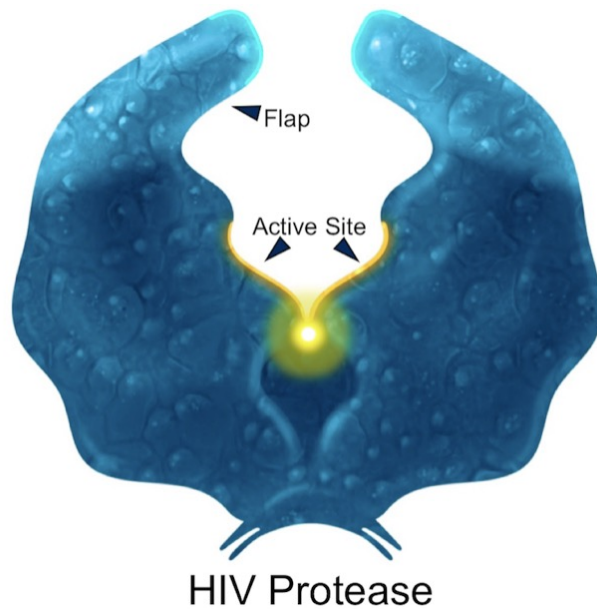
Combinaciones sinérgicas: V179D+K103R reduce más de 10 veces la susceptibilidad a NVP y EFV. Y181C+V179F causa alto nivel de resistencia a ETR y RPV. Mutaciones de E138: E138GQKR son mutaciones no polimórficas que se asocian con nivel intermedio/alto de resistencia a RPV. E138A es una mutación polimórfica asociada con bajo nivel de resistencia a RPV. Mutaciones accesorias: V90I (ETR), A98G (NVP, EFV, ETR, RPV), V108I, V179T (ETR), V179L (RPV), P225H (EFV), K238T (NVP, EFV), L318F.

Referencias de tablas

- Alto nivel de reducción de susceptibilidad o de la respuesta virológica
- Reducción de susceptibilidad o respuesta virológica
- Reducción de susceptibilidad en combinación con otras mutaciones de resistencia

Resistencia a inhibidores de la proteasa

Cambios estructurales en el sitio de unión resultando disminución de la afinidad de la enzima por la droga inhibidora.



Resistencia a inhibidores de la proteasa

Mediada por mutaciones que generan cambios estructurales en el sitio de unión resultando disminución de la afinidad de la enzima por la droga inhibidora.

Al diferir las estructuras químicas entre los IP, en caso de una resistencia particular detectada a tiempo, se podría preservar opciones terapéuticas futuras.

Se requiere acumulación de mutaciones para afectar la susceptibilidad (alta barrera genética)

IP/r = Alta barrera genética / robustez

Atazanavir

Lopinavir

Darunavir



Resistencia a inhibidores de la proteasa

	32	46		47	48	50	54	76	82	84	88	90	
Consenso	V	M		I	G	I	I	L	V	I	N	L	
ATV/r	I	I	L	V	V/M	L	V/T/A/ L/M		A/T/ F/S	V	S	M	
DRV/r	I			V/A		V	L/M	V	F	V			
LPV/r	I	I	L	V	A	V/M	V	V/T/A/ L/M	V	A/T/ F/S	V		M

Mutaciones adicionales: L10F, V11I, K20TV, L23I, L33F, K43T, F53L, Q58E, A71IL, G73STCA, T74P, N83D, y L89V son mutaciones de resistencia no polimórficas accesorias comunes. L10F, V11IL, L33F, T74P, y L89V son mutaciones accesorias que reducen la susceptibilidad a DRV/r. D30N y N88D son mutaciones de resistencia no polimórficas seleccionadas por NFV. L10RY, V11L, L24F, M46V, G48ASTLQ, F53Y, I54S, V82CM, I84AC, N88TG son raras variantes no polimórficas. Hiper susceptibilidad: I50L (para todos los IPs excepto ATV); L76V (ATV).

Referencias de tablas

- *Alto nivel de reducción de susceptibilidad o de la respuesta virológica*
- *Reducción de susceptibilidad o respuesta virológica*
- *Reducción de susceptibilidad en combinación con otras mutaciones de resistencia*
- *Aumento de susceptibilidad*

Resistencia a inhibidores de la integrasa

Primera generación

Raltegravir
Elvitegravir

Segunda generación

Dolutegravir
Bictegravir

Las mutaciones primarias involucran tres patrones independientes y que no se superponen: N155H, Q148H/K/R y Y143R/C/H. Poco frecuentes en pacientes naïve.

INI	Mutación	Comentario
Raltegravir	Y143R/C, N155H, Q148H/K/R (Resistencias primarias).	<ul style="list-style-type: none"> Importante detectar fallo virológico temprano para evitar la acumulación de mutaciones (conservar la actividad de otros INI).
Dolutegravir	Q148H/K/R + > 2 G140A/C/S, E138A/K/T o L74I	<ul style="list-style-type: none"> INI con mayor barrera genética comercializado hasta la fecha. No es equiparable a la de los IP.
Bictegravir	R263K±M50I, S153F/Y E92Q/G140E .	<ul style="list-style-type: none"> Similar a DTG. E92Q/G140E confiere alto nivel de resistencia a todos los INI

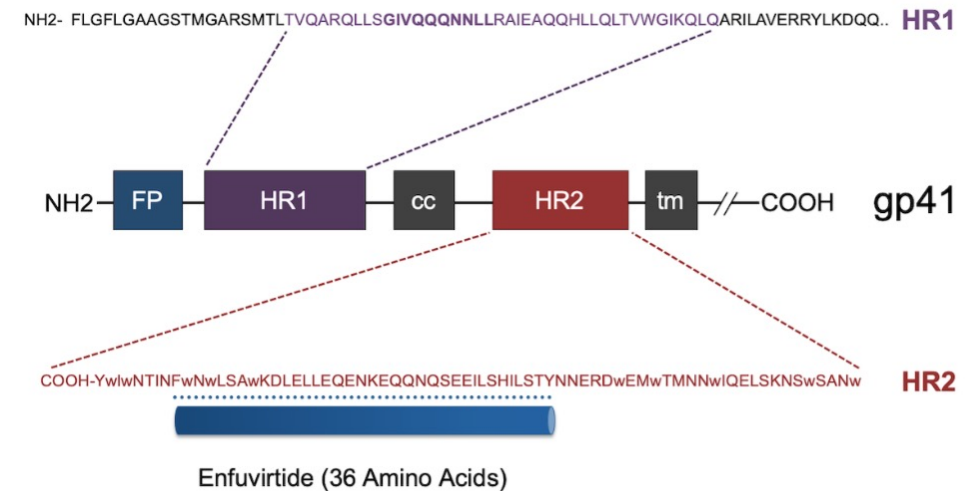
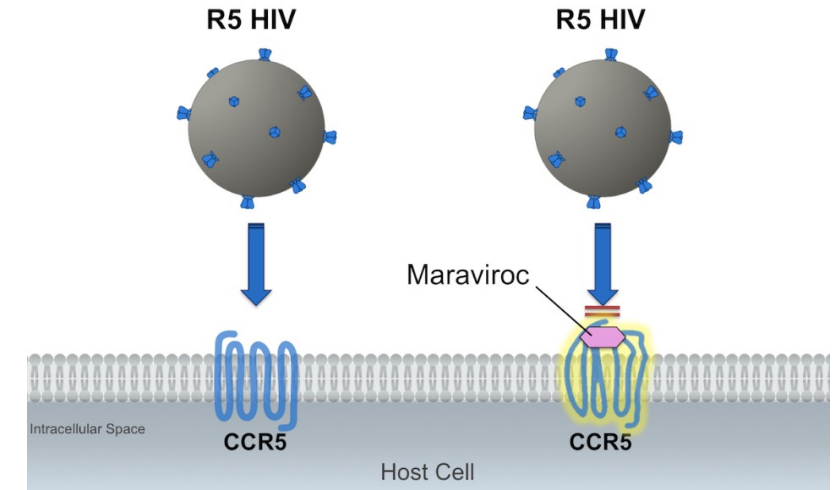


Resistencia a antagonistas de CCR5

- **Uso de correceptores distintos a CCR5**, por selección de variantes minoritarias con tropismo X4, o Switch de correceptor usado. Cambio de CCR5 - CXCR4 o alternativo.
- **Mutaciones en GP120.**
Mutaciones in vitro: A21T, I28V
In vivo: G11S+I26,S18G+A22T, I20F+ A25D+ I26V

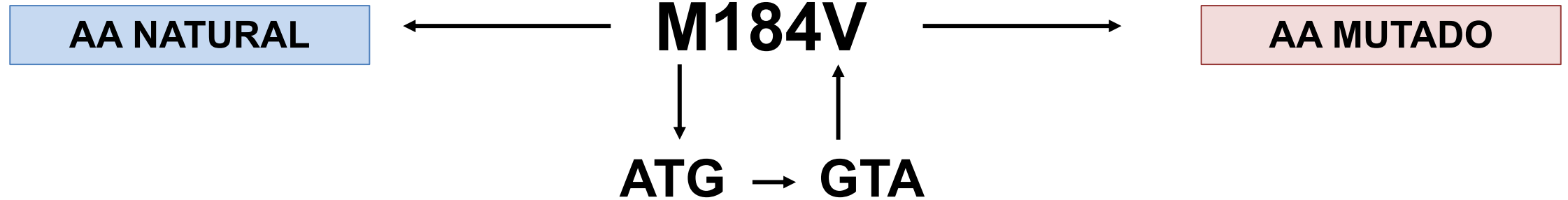
Resistencia a inhibidores de la fusión

Mutaciones que aparecen en la región HR1. Una única mutación puede anular la actividad de Enfuvirtide (baja barrera). La mutación mayormente descrita: V28A/E/M.



Nomenclatura de las mutaciones

POSICIÓN DEL CODÓN



Método de laboratorio para determinación de resistencias

Pruebas genotípicas

Detecta todas las mutaciones presentes en las regiones del genoma del VIH que codifican para la transcriptasa reversa, proteasa viral e integrasa.

Ventajas:

- Identifica fármacos no eficaces y potencialmente activos.
- Evita cambios empíricos innecesarios.

Desventajas:

- CV > 1000 copias/ml.
- Mutaciones detectadas solos por los fármacos expuestos al

momento del genotipado.

- Poblaciones minoritarias que no son evidenciadas.
- Interpretación compleja

Método de laboratorio para determinación de resistencias

Pruebas fenotípicas

Miden la susceptibilidad viral en cultivo celular. Informa la concentración de ARV que inhibe la replicación de VIH-1 en 50% (IC50).

Ventajas:

- Interpretación fácil.
- Evalúa susceptibilidad real.
- Buena estandarización.

Desventajas:

- Mayor tiempo de realización.
- Mayor costo.
- Infraestructura mas compleja.
- Personal altamente capacitado.
- Deficiencia en análisis de especies minoritarias.

Indicaciones de test de resistencia MSP Uruguay

Pacientes sin tratamiento antirretroviral:

- Primoinfección / Síndrome retroviral agudo.
- Mujeres embarazadas.
- Recién nacidos / niños infectados.

Pacientes con tratamiento antirretroviral

- Fallo virológico: al menos 2 cargas virales consecutivas mayores a 1000 copias/ml con un mínimo 6 meses de tratamiento.

Siempre considerar:

- TARV desde el diagnóstico.
- Test de resistencia previos.
- Cargas virales > 500,000 sugieren ausencia de tratamiento.
- Considerar cepas salvajes en pacientes con más de 4 semanas suspendido el TARV.



Aprendizajes

- En pacientes con fallo virológico, se debe hacer una evaluación completa de las posibles causas y no sólo las vinculadas a una eventual resistencia a fármacos.
- Las mutaciones son acumulativas por lo que siempre se deben tomar en cuenta test de resistencia sucesivos.
- Para detectar mutaciones a un régimen en fallo, realizar el test de resistencia mientras el paciente recibe el TARV y no mas allá de 4 semanas desde su suspensión
- Para el cambio en pacientes con resistencia, idealmente seleccionar un mínimo de 2 fármacos activos y al menos uno con alta barrera genética o 3 fármacos activos
- Cambiar el tratamiento tan pronto se compruebe el fracaso para no continuar acumulando resistencias.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2022.

