

RESISTENCIA A
ANTIRRETROVIRALES
QUE TRATAMIENTO ELEGIR

DR. ALFONSO VEGA YAÑEZ

RESISTENCIA

METAS TERAPEUTICAS

- Máxima y durable supresión virológica.
- Restauración y/ó preservación de la función inmune
- Reducción de morbi-mortalidad asociada al VIH
- Mejorar calidad de vida
- Prevenir transmisión vertical.
- Prevenir transmisión sexual

RESISTENCIA

EVALUACION DE FALLA AL TRATAMIENTO

Meta virológica CV < 50 c/ml.

Identificar agentes activos.

Agregar al menos 2 y de preferencia 3 activos.

Potencia y susceptibilidad más importante.

No se recomienda un solo medicamento activo.

No se recomienda suspender tratamiento.

Se incrementa riesgo de progresión clínica.

RESISTENCIA

-RESISTENCIA TRANSMITIDA.

- RESISTENCIA ADQUIRIDA.

RESISTENCIA

EL PACIENTE DE NUEVA YORK

- Masculino de 40 años.
- VIH - en mayo del 2003.
- Sx. Retroviral agudo en Noviembre 2004.
- VIH + en diciembre 2004 con cv de 280,000 c/ml y cd 4 de 80 c/mm³.
- 2 meses después cv de 650,000 c/ml y cd 4 de 28 c /mm³.
- INTR: M41L, M67D, V118I, M184V, L210G, T215C, K219E.
- INNTR: K101E, Y181L.
- IP: L10I, L33F, E34Q, M46I, I54M, L63P, A71V, G73S, V77I, I84V, L89V, L90M.

RESISTENCIA

PREVALENCIA DE RESISTENCIA EN INFECCION AGUDA

<i>ESTUDIO</i>	<i>N</i>	<i>PERIODO</i>	<i>PREVALENCIA</i>
<i>10 ciudades E.U</i>	<i>202</i>	<i>1999-2000</i>	<i>22 %</i>
<i>San Francisco</i>	<i>180</i>	<i>2000-2002</i>	<i>26 %</i>
<i>Nueva York</i>	<i>78</i>	<i>1999-2001</i>	<i>20 %</i>
<i>Nueva York</i>	<i>95</i>	<i>2003-2004</i>	<i>27 %</i>
<i>CDC</i>	<i>182</i>	<i>1997-2001</i>	<i>10 %</i>
<i>Europa (CATCH)</i>	<i>596</i>	<i>1996-2002</i>	<i>10 %</i>
<i>Reino Unido</i>	<i>190</i>	<i>1996-2003</i>	<i>14 %</i>
<i>Francia</i>	<i>296</i>	<i>2001-2002</i>	<i>11 %</i>
<i>CDC</i>	<i>900</i>	<i>1997-2001</i>	<i>7 % *</i>
<i>CDC</i>	<i>439</i>	<i>2003-2004</i>	<i>15 % *</i>

RESISTENCIA

PAIS	PREVALENCIA
Argentina 1	5.5 %
Argentina 2	8.9 %
Brasil 3	27 %
Honduras 4	7.1 %
México 5	5.9 %
México 6	4.7 %

RESISTENCIA

RESISTENCIA TRANSMITIDA

Antiretroviral %	1998 (n = 257)			
CUALQUIERA	5.5			
INTR	5.1			
INNTR	0.4			
IP	0			
> 2 CLASES	0			

RESISTENCIA

RESISTENCIA TRANSMITIDA

Antiretroviral %	1998 ¹ (n = 257)	1999 (n = 239)	2000 (n = 299)	2003-2006 (n = 3130)
CUALQUIERA	5.5	8.8	10.7	10.4
INTR	5.1			
INNTR	0.4			
IP	0			
> 2 CLASES	0			

1. Weinstock HS et al J Infect Dis 2000;182:330-333
2. Wheeler et al CROI 2007 Abs 648
3. Bennett et al CROI 2005 Abs 674

RESISTENCIA

RESISTENCIA TRANSMITIDA

Antiretroviral %	1998 (n = 257)	1999 (n = 239)	2000 (n = 299)	2003-2006 (n = 3130)
CUALQUIERA	5.5	8.8	10.7	10.4
INTR	5.1	7.1	7.7	3.6
INNTR	0.4			
IP	0			
> 2 CLASES	0			

1. Weinstock HS et al J Infect Dis 2000;182:330-333
2. Wheeler et al CROI 2007 Abs 648
3. Bennett et al CROI 2005 Abs 674

RESISTENCIA

RESISTENCIA TRANSMITIDA

Antiretroviral %	1998 (n = 257)	1999 (n = 239)	2000 (n = 299)	2003-2006 (n = 3130)
CUALQUIERA	5.5	8.8	10.7	10.4
INTR	5.1	7.1	7.7	3.6
INNTR	0.4	2.1	1.7	6.9
IP	0			
> 2 CLASES	0			

1. Weinstock HS et al J Infect Dis 2000;182:330-333
2. Wheeler et al CROI 2007 Abs 648
3. Bennett et al CROI 2005 Abs 674

RESISTENCIA

RESISTENCIA TRANSMITIDA

Antiretroviral %	1998 (n = 257)	1999 (n = 239)	2000 (n = 299)	2003-2006 (n = 3130)
CUALQUIERA	5.5	8.8	10.7	10.4
INTR	5.1	7.1	7.7	3.6
INNTR	0.4	2.1	1.7	6.9
IP	0	0.8	3.0	2.4
> 2 CLASES	0			

1. Weinstock HS et al J Infect Dis 2000;182:330-333
2. Wheeler et al CROI 2007 Abs 648
3. Bennett et al CROI 2005 Abs 674

RESISTENCIA

RESISTENCIA TRANSMITIDA

Antiretroviral %	1998 (n = 257)	1999 (n = 239)	2000 (n = 299)	2003-2006 (n = 3130)
CUALQUIERA	5.5	8.8	10.7	10.4
INTR	5.1	7.1	7.7	3.6
INNTR	0.4	2.1	1.7	6.9
IP	0	0.8	3.0	2.4
> 2 CLASES	0	1.3	1.3	1.9

1. Weinstock HS et al J Infect Dis 2000;182:330-333
2. Wheeler et al CROI 2007 Abs 648
3. Bennett et al CROI 2005 Abs 674

RESISTENCIA

EVALUACION BASAL

- Historia clínica y Examen físico completo
- Exámenes de laboratorio:
 - Serología VIH
 - Conteo de CD4
 - Carga viral
 - Prueba de resistencia (genotipo)
 - BH, QS, PFH, Lípidos
 - RPR ó VDRL
 - Serología vs hepatitis A, B, C
 - IgG toxoplasma (TORCH)

RESISTENCIA

PERSISTENCIA DE RESISTENCIA

- 12 pacientes infectados.
- K 103 N (7/12); Y181C (1/12).
- Mezcla con wild-type (375 días).
- Reemplazo completo wild-type 1/12 (1,019 días).
- Reversión de INTR (362 días).
- Reversión de IP (517)

RESISTENCIA

	IAS-USA^[1]	DHHS^[2]	Europeas^[3]
Aguda/primaria	Recomendaada	Recomendada	Recomendada
Profilaxis postexposición	--	--	Recomendada*
Crónica, naive	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Falla	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Embarazo	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Pediátrico	--	Recomendada	Recomendada

1. Hirsch MS, et al. Clin Infect Dis. 2008;47:266-285.
2. November 2008 DHHS Guidelines. November , 2008.
3. EACS Guidelines Version 3. October 24, 2008.

RESISTENCIA

RECOMENDACIONES

RECOMENDADO	COMENTARIO
Infección aguda por VIH, independientemente de iniciar ó no tratamiento	Determinar transmisión de virus resistente; guiar decisiones. Sí se difiere el tratamiento, considerar repetirla cuando se decida iniciar tratamiento.
Infección crónica	La transmisión de virus resistente es común; más factible durante etapas tempranas de detección. Sí se difiere el tratamiento, considerar repetirla cuando se decida iniciar tratamiento.
Falla virológica durante Tx ARV	Contribuye a seleccionar ARV activos para el nuevo esquema.
Supresión subóptima de CV después de iniciar Tx.	Contribuye a seleccionar ARV activos para el nuevo esquema.

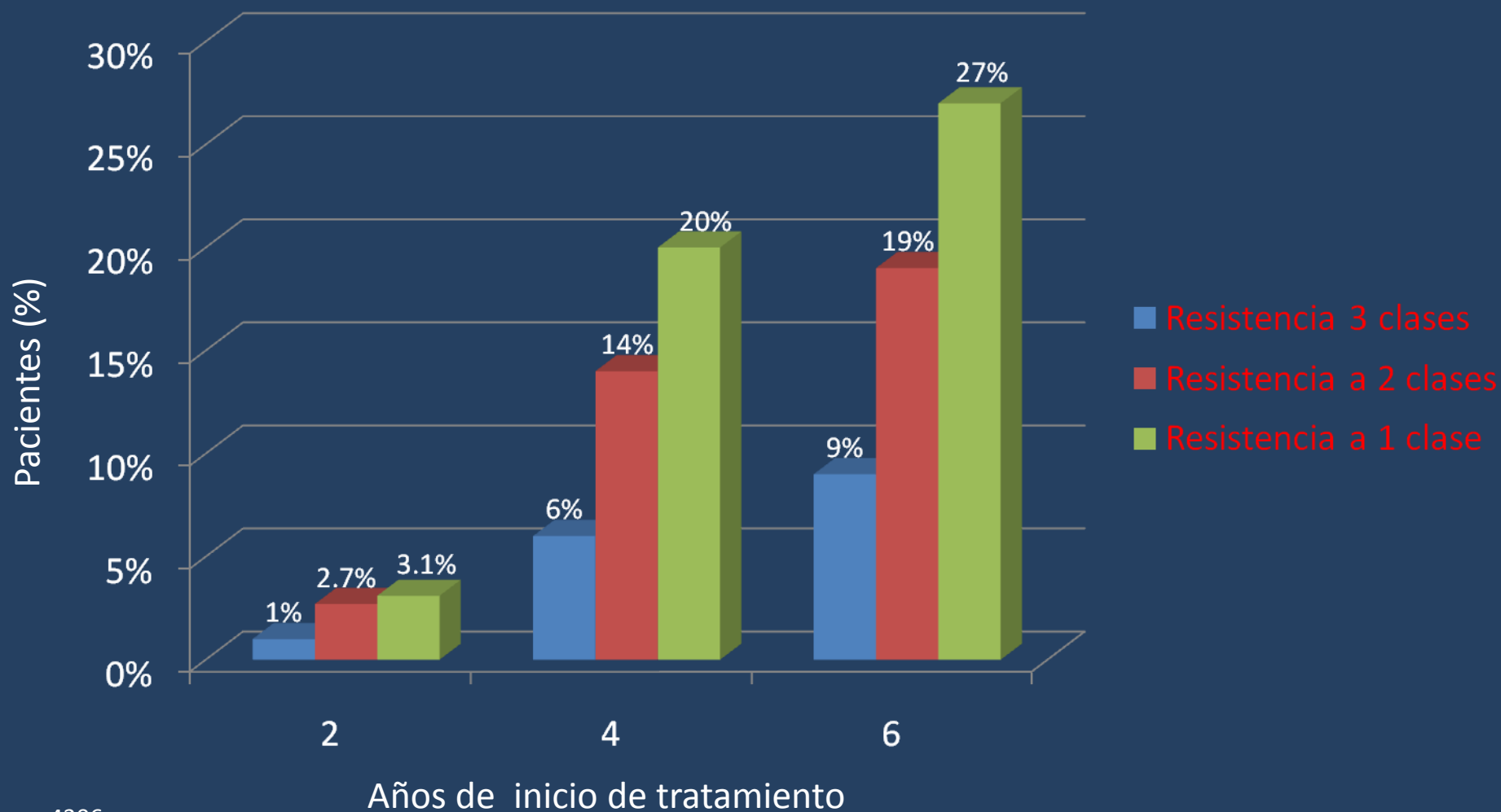
RESISTENCIA

RECOMENDACIONES

NO RECOMENDADA	COMENTARIO
Después de suspender tratamiento (>4 semanas)	Las mutaciones de resistencia pueden ser menores en ausencia de presión farmacológica.
CV <500 copias/mL	Metodos no útiles con cargas virales bajas

RESISTENCIA

Tiempo para resistencia



n=4306.

Riesgo general de falla al tratamiento: 38% más de 6 años.

Phillips AN, et al. *AIDS*. 2005;19:487-494.

ANTIRRETROVIRALES

INTR

- Abacavir (ABC)
- Didanosina (ddI)
- Emtricitabina (FTC)
- Lamivudina (3TC)
- Estavudina (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudina (AZT, ZDV)

INNTR

- Delavirdina (DLV)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirina (ETR)
- Nevirapina (NVP)

IP

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

INHIBIDOR DE FUSION

- Enfuvirtide (ENF, T-20)

ANTAGONISTA CCR5

- Maraviroc (MVC)

INHIBIDOR DE INTEGRASA

- Raltegravir (RAL)

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFEECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF, ABC, DDI	

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFFECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFFECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV
L 74 V	ABC,DDI	

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFFECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV
L 74 V	ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV, TDF

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFEECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV
L 74 V	ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV, TDF
Q 151 M T 69 ins	ZDV/DDI D4T/DDI	

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFEECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV
L 74 V	ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV, TDF
Q 151 M T 69 ins	ZDV/DDI D4T/DDI	Ambas : Resistencia a INTRs TDF T 69 ins > Q 151 M

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFEECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV
L 74 V	ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV, TDF
Q 151 M T 69 ins	ZDV/DDI D4T/DDI	Ambas : Resistencia a INTRs TDF T 69 ins > Q 151 M
TAMs 41,67,70,210,215,219	ZDV, D4T	

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFEECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV
L 74 V	ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV, TDF
Q 151 M T 69 ins	ZDV/DDI D4T/DDI	Ambas : Resistencia a INTRs TDF T 69 ins > Q 151 M
TAMs 41,67,70,210,215,219	ZDV, D4T	Disminuye susceptibilidad a INTR

RESISTENCIA

MUTACIONES	CAUSADO POR	EFEECTO EN OTROS INTR
M 184 V	3TC,FTC	Pérdida de susceptibilidad a 3TC, FTC Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Retarda aparición de TAMs Aumenta susceptibilidad a ZDV,TDF,D4T
K 65 R	TDF,ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a TDF, ABC, DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV
L 74 V	ABC,DDI	Disminuye susceptibilidad a ABC,DDI Aumenta susceptibilidad a ZDV, TDF
Q 151 M T 69 ins	ZDV/DDI D4T/DDI	Ambas : Resistencia a INTRs TDF T 69 ins > Q 151 M
TAMs 41,67,70,210,215,219	ZDV, D4T	Disminuye susceptibilidad a INTR
E44A/D, V 118I	ZDV,D4T	Aumenta resistencia a INTR (TAMs agresiva)

RESISTENCIA INTRs

- La resistencia a INTR más común con falla a esquemas con INNTR en comparación a esquemas IP^[1]
- La resistencia a INNTR y/ó M184V se desarrolla primero
- Aún con M184V, 3TC ó FTC + INTR por lo regular mantiene actividad
 - Debido a que se otras mutaciones se acumulan rapidamente, el tratamiento debe de cambiarse de inmediato
- Considerar prueba de resistencia y otros factores cuando se eliga el siguiente esquema (ej, TDF y ddl pueden ser activas pero no se deben usar juntos)
- Mantener 3TC ó FTC pese a M184V?
 - Por lo general, si

RESISTENCIA INNTRs

- Resistencia a INNTR común después de falla: K103N y Y181C más comunes.
 - No altera la capacidad de replicación del virus ó su efecto antiviral
 - Extensa resistencia cruzada a INNTR de primera generación
- Los reportes pueden ser confusos
 - La falla a NVP con frecuencia selecciona Y181C; el fenotipo puede sugerir actividad de EFV
- Una vez que hay falla a INNTR, éste debe de suspenderse por riesgo de acumular mutaciones que comprometan efecto de INNTR de segunda generación

RESISTENCIA

Nelfinavir

L	D	M	M	A	V	V	I	N	L
10	30	36	46	71	77	82	84	88	90
F	N	I	I	V	I	A	V	D	M
I			L	T		F		S	
						T			
						S			

Saquinavir/ ritonavir

L	L	G	I	I	A	G	V	V	I	L
10	24	48	54	62	71	73	77	82	84	90
I	I	V	V	V	V	S	I	A	V	M
R			L		T			F		
V								T		
								S		

Tipranavir /ritonavir

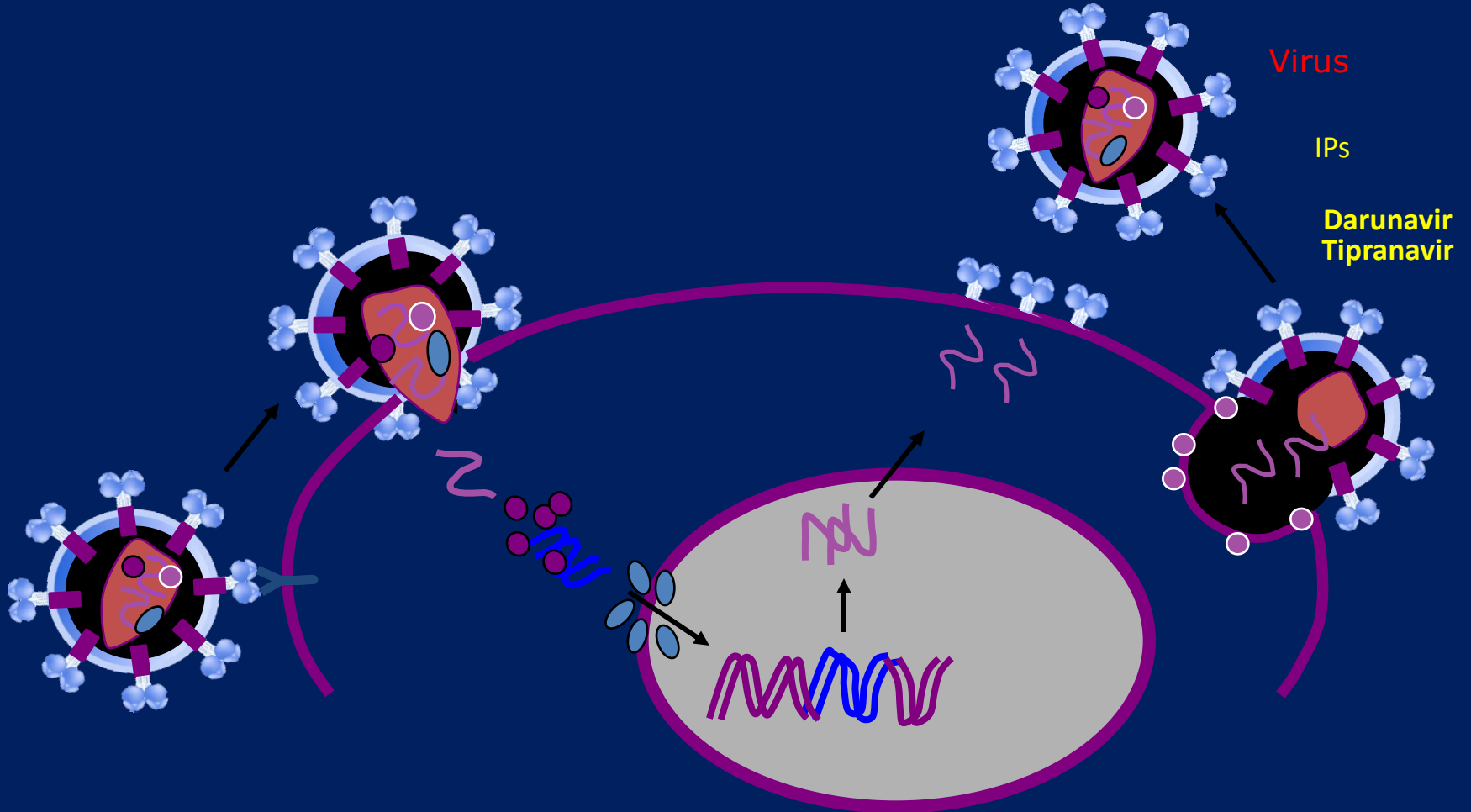
L	I	K	L	E	M	K	M	I	I	Q	H	T	V	N	I	L
10	13	20	33	35	36	43	46	47	54	58	69	74	82	83	84	90
V	V	M	F	G	I	T	L	V	A	E	K	P	L	D	V	M
		R							M				T			
									V							

RESISTENCIA

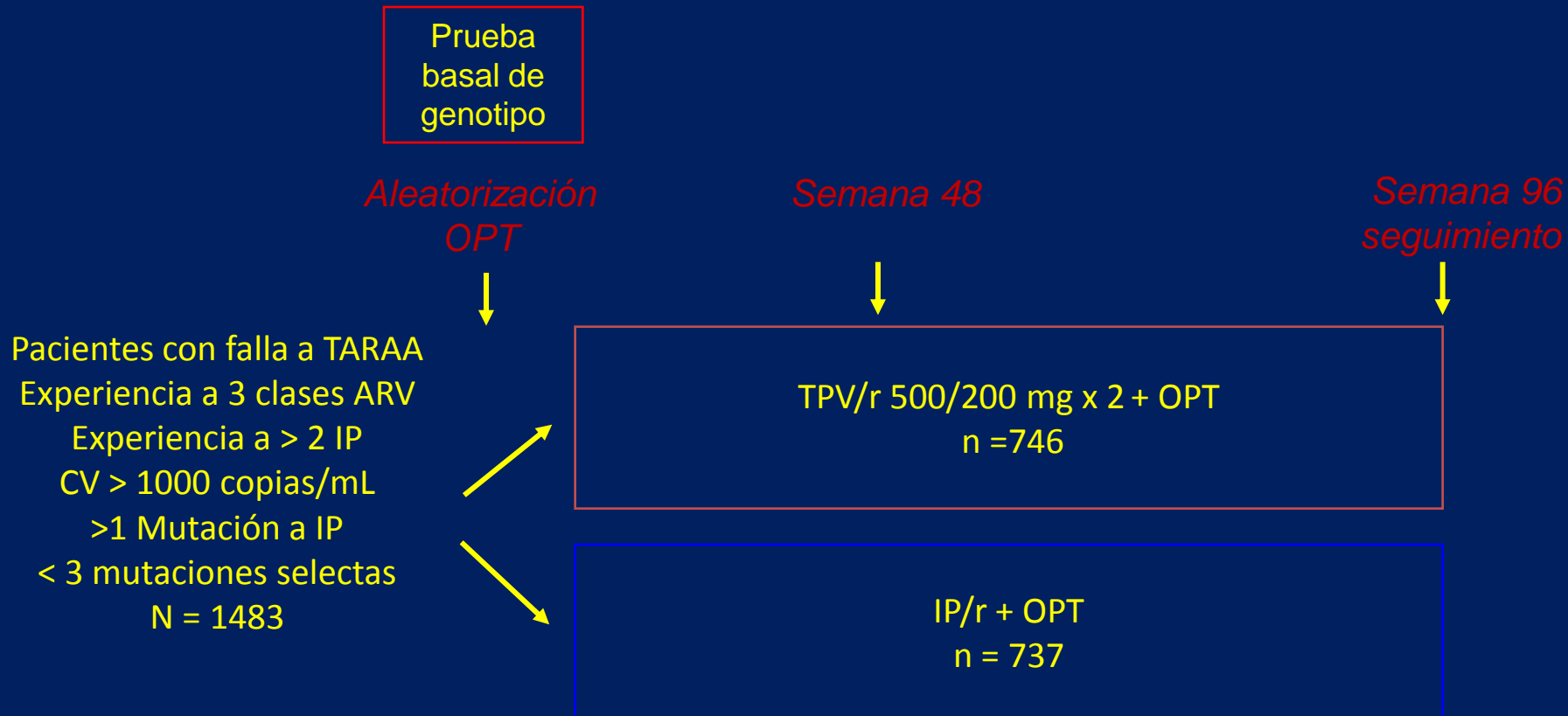
NUEVOS ANTIRRETROVIRALES

- IP
 - Tipranavir (RESIST), Darunavir (POWER)
- INNTR
 - Etravirina (DUET)
- Antagonista CCR5
 - Maraviroc (MOTIVATE) , Vicriviroc (VICTOR)
- Inhibidor de integrasa
 - Raltegravir (BENCHMRK)

NUEVOS ANTIRRETROVIRALES



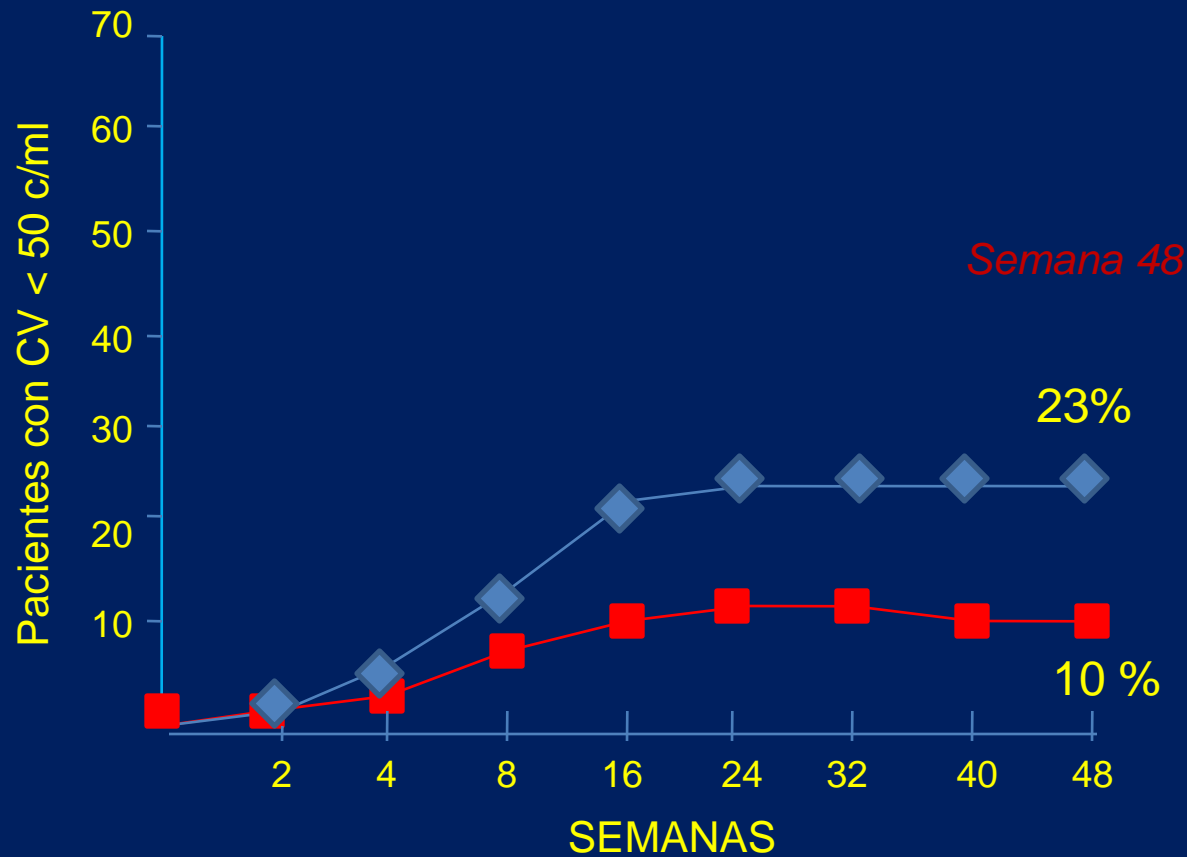
RESIST



*IP/r: Indinavir ó Amprenavir, ó Lopinavir, ó Saquinavir/r.

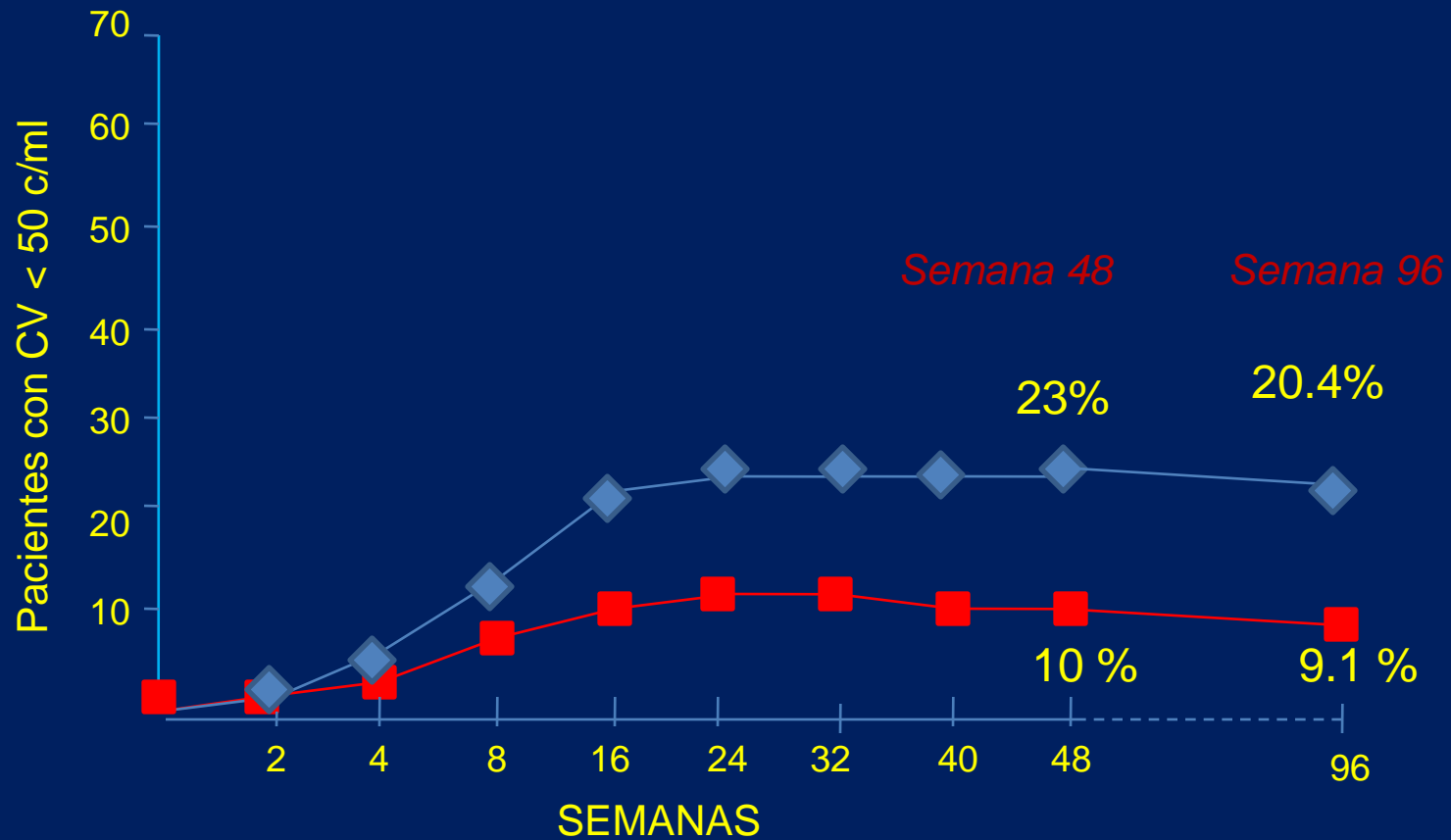
RESIST

RESPUESTA VIROLOGICA



RESIST

RESPUESTA VIROLOGICA



RESIST

RESULTADOS

Resultados a 48 semanas	Tipranavir/Ritonavir (n = 746)	IP/Ritonavir (n = 737)	Valor P
Respuesta terapéutica, %	33.6	15.3	< .0001
▪ En pacientes usando ENF	48.5	20.0	< .0001
▪ En pacientes sin ENF	29.3	14.3	< .0001
Tiempo promedio para falla terapéutica, días (rango)	113 (0-> 494)	0 (0-119)	< .0001
▪ En pacientes usando ENF	337 (0-> 475)	0 (0-232)	< .0001
CV < 400 copias/mL, % ENF	43.2	18.5	< .0001
CV < 400 copias/ml % sin ENF	26.7	12.8	< .0001
CV < 50 copias/mL, % ENF	28.4	14.1	< .0001
CV < 50 copias/mL, % sin ENF	21.1	9.3	< .0001
Reducción promedio de CV, log ₁₀ copias/mL (SD)	1.14 (1.30)	0.54 (1.02)	< .0001
Aumento promedio de CD4+ (SD)	45 (104)	21 (89)	< .0001

ENF, enfuvirtide;

RESIST

RESISTENCIA

L I K

L E M

K M I

I Q

H T

V N I L

10 13 20

33 35 36

43 46 47

54 58

69 74

82 83 84 90

V V M

F G I

T L V

A E

K P

L D V M

R

M

T

V

RESIST RESISTENCIA

L I K

L E M

K M I

I Q

H

T

V N I L

10 13 20

33 35 36

43 46 47

54 58

69

74

82 83 84 90

V V M

F G I

T LV

A E

K

P

L D V M

R

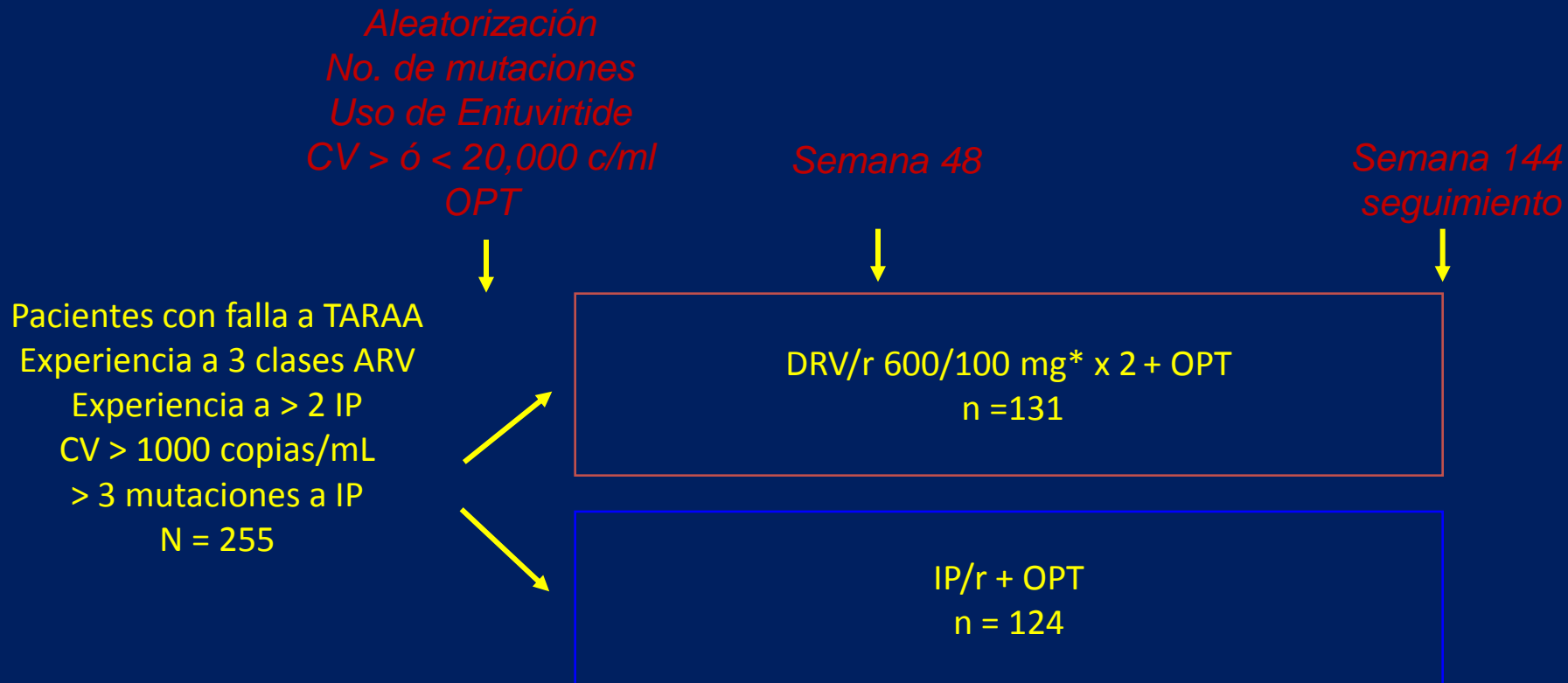
M

T

V

Pacientes	No. Mutaciones	Reducción CV (log)
144	0 a 1 mutaciones	2.1
242	2 a 3 mutaciones	0.89
260	4 a 5 mutaciones	0.45
68	6 a 7 mutaciones	0.49
4	8 ó mas mutaciones	0.08

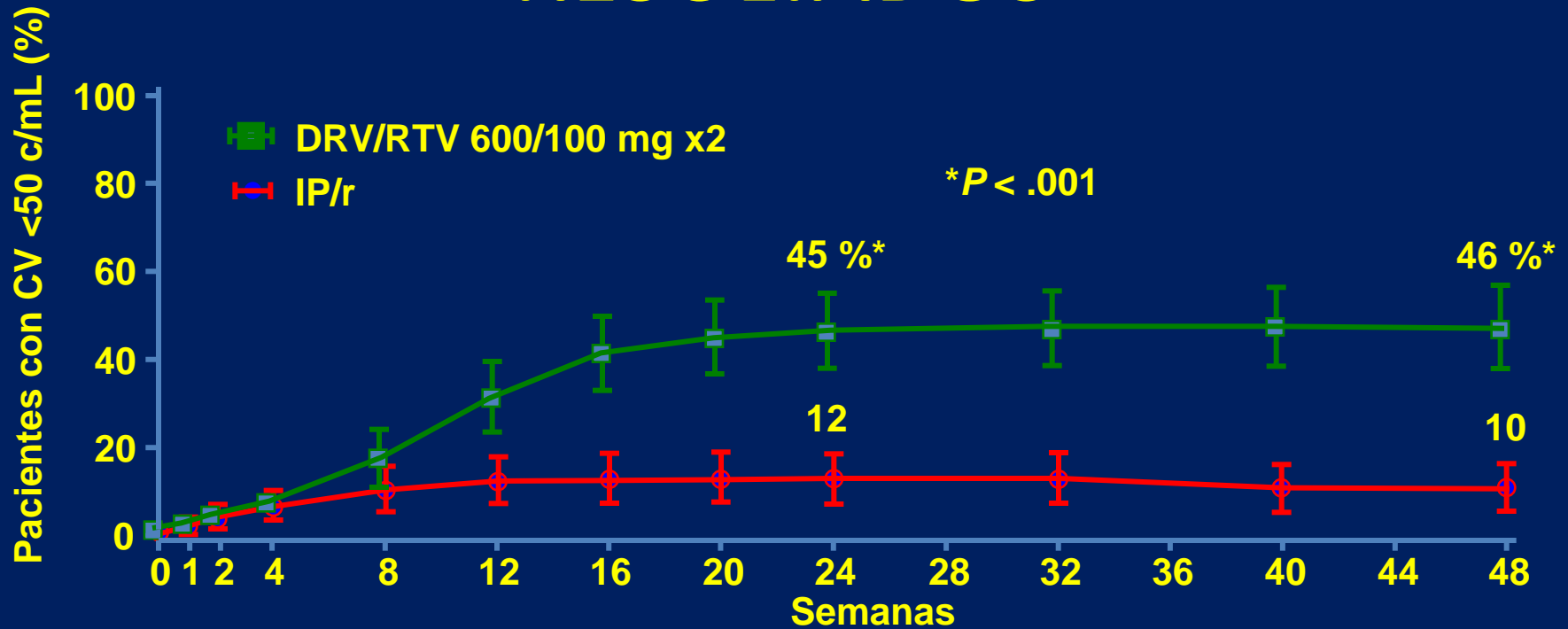
POWER



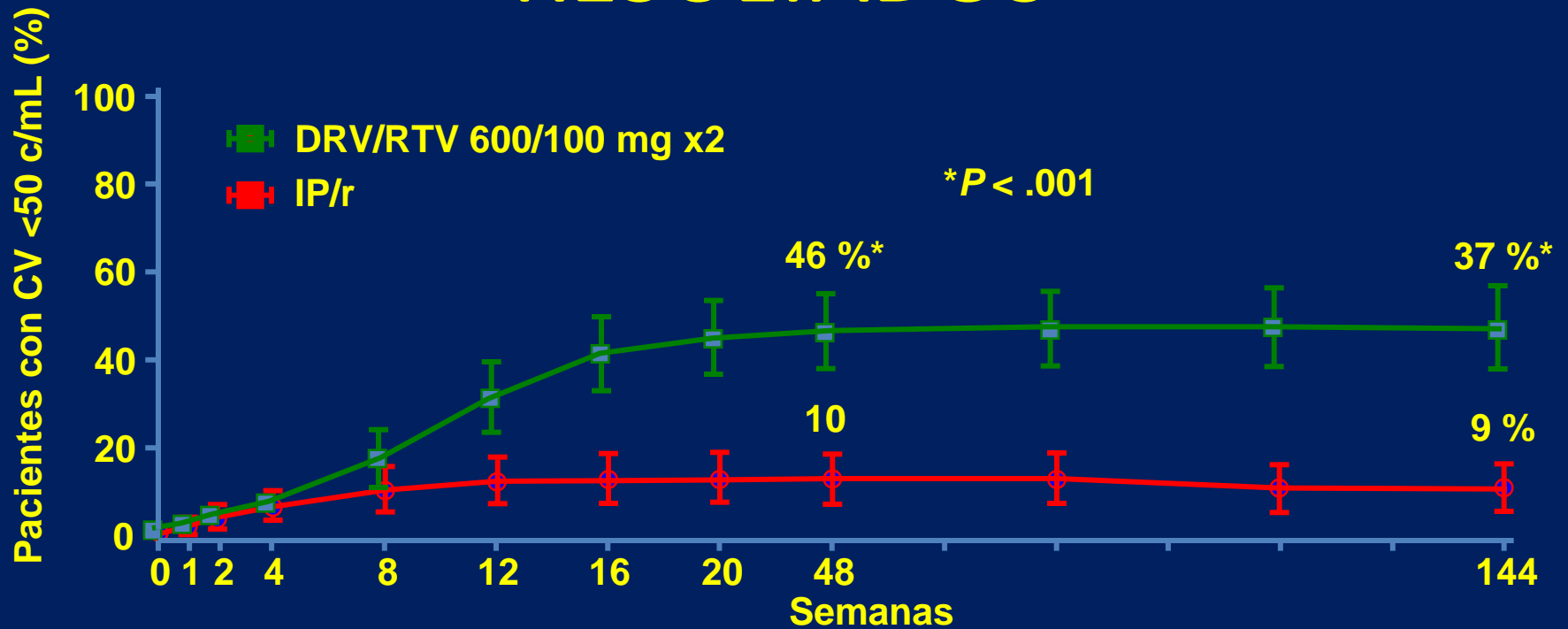
*IP/r: Indinavir ó Amprenavir, ó Lopinavir, ó Saquinavir/r.

POWER 1 Y 2*

RESULTADOS



POWER 1 Y 2 RESULTADOS



POWER

RESULTADOS

Resultados a 48 semanas	Darunavir/Ritonavir (n = 131)	IP/Ritonavir (n = 124)	Valor P
CV < 50 copias/mL, %	46	10	< .0001
▪ En pacientes usando ENF 1a. Vez (%)	21 de 36 (58)	4 de 35 (11)	< .0001*
▪ En pacientes uso previo ENF, (%)	2 de 13 (15)	1 de 15 (7)	.05
▪ En pacientes sin uso ENF,(%)	27 de 61 (44)	7 de 70 (10)	< .0001
CV basal < 20,000 copias/ml, (%)	28 de 35 (80)	9 de 46 (20)	< .0001
CV basal > 100,000 copias/ml ,(%)	8 de 29 (28)	1 de 36 (3)	.0004
Sin INTR activos en OPT, (%)	8 de 31 (26)	0 de 32	.0002
> 2 INTR activos en OPT, (%)	13 de 28 (46)	8 de 40 (20)	.002
Sin ARV activos en OPT (%)	5 de 25 (20)	0 de 18	.004
> 2 ARV activos en OPT (%)	27 de 48 (56)	10 de 60 (17)	< .0001

ENF, enfuvirtide;

POWER 1 y 2

RESISTENCIA

V	V L	I	I I	G L	I L
11	32 33	47	50 54	73 76	84 89
I	I F	V	V M	S V	V V
			L		

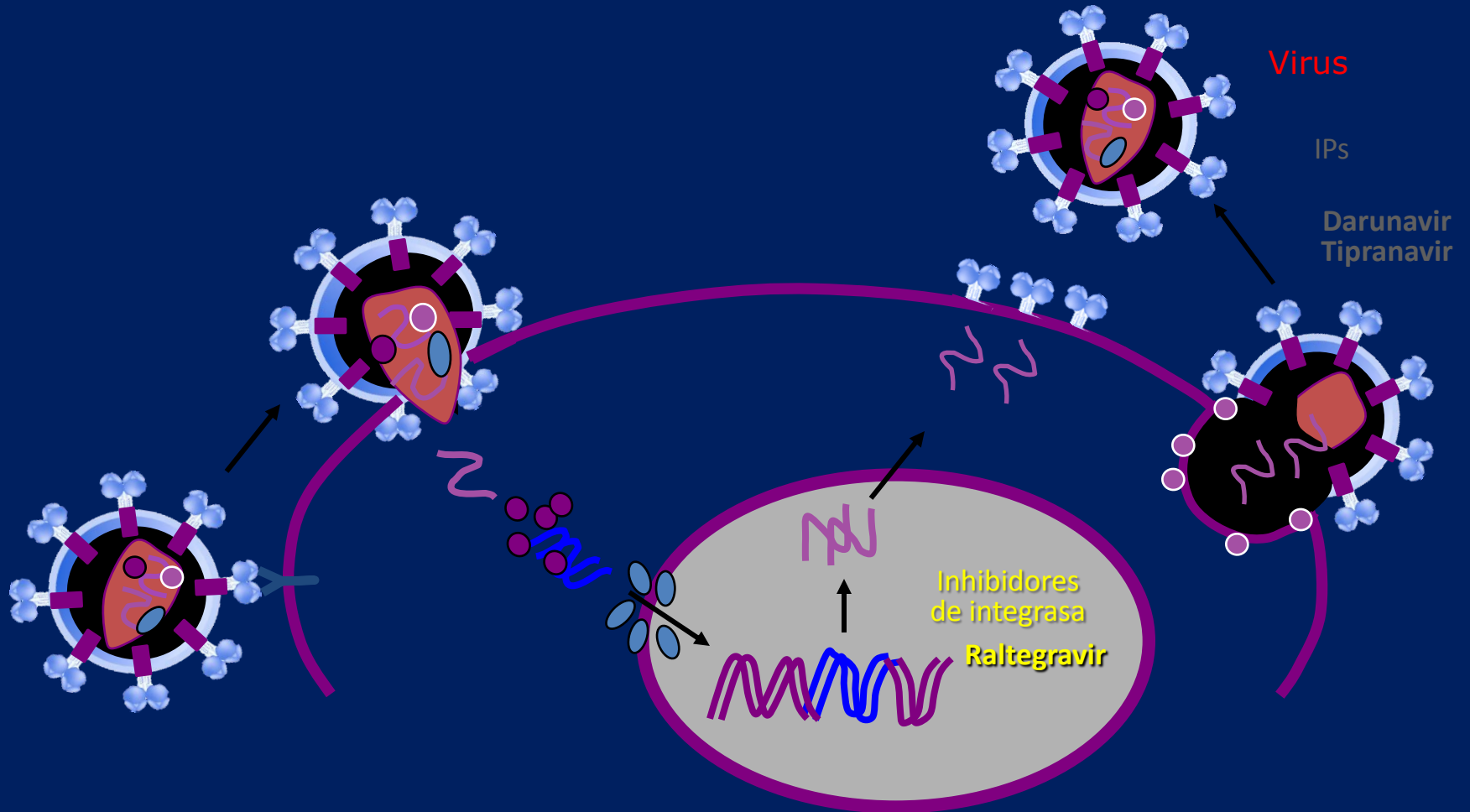
POWER 1 y 2

RESISTENCIA

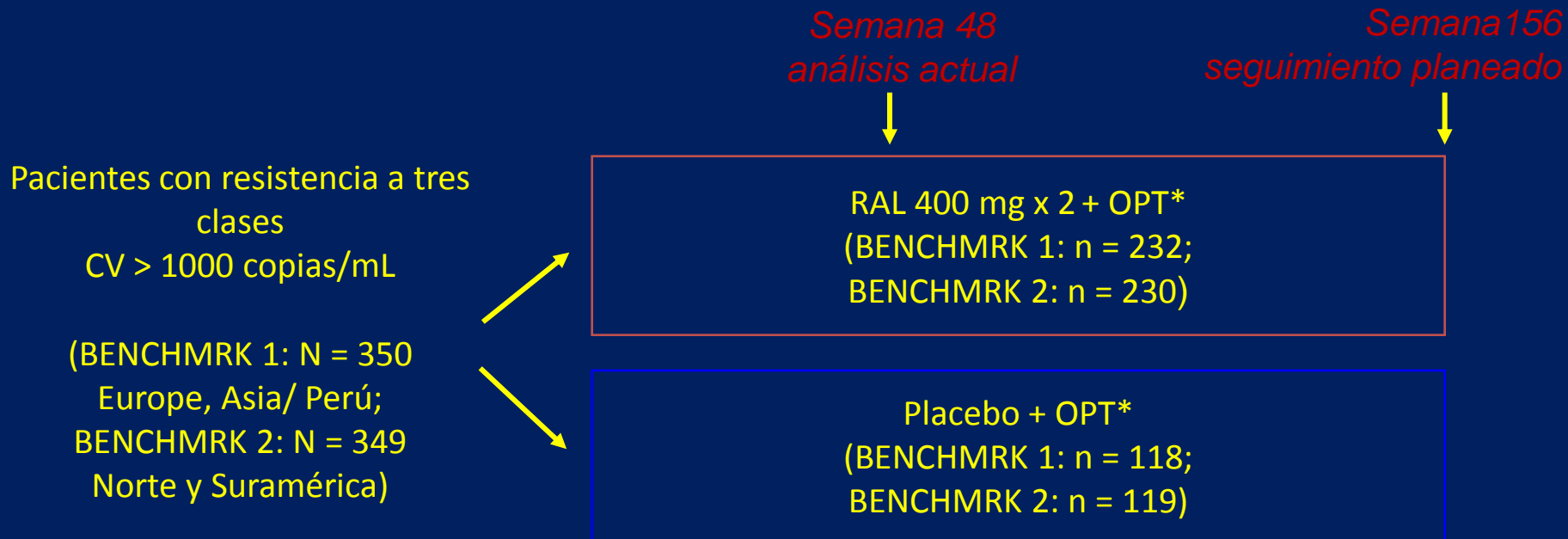
V	V L	I	I I	G L	I L
11	32 33	47	<u>50</u> <u>54</u>	73 <u>76</u>	<u>84</u> 89
I	I F	V	V M	S V	V V
			L		

Pacientes	No. Mutaciones	Respuesta (%)
64	0 mutaciones	67
94	1 mutación	50
113	2 mutaciones	42
58	3 mutaciones	22
41	4 ó mas	10

NUEVOS ANTIRRETROVIRALES



BENCHMRK 1 y 2 :



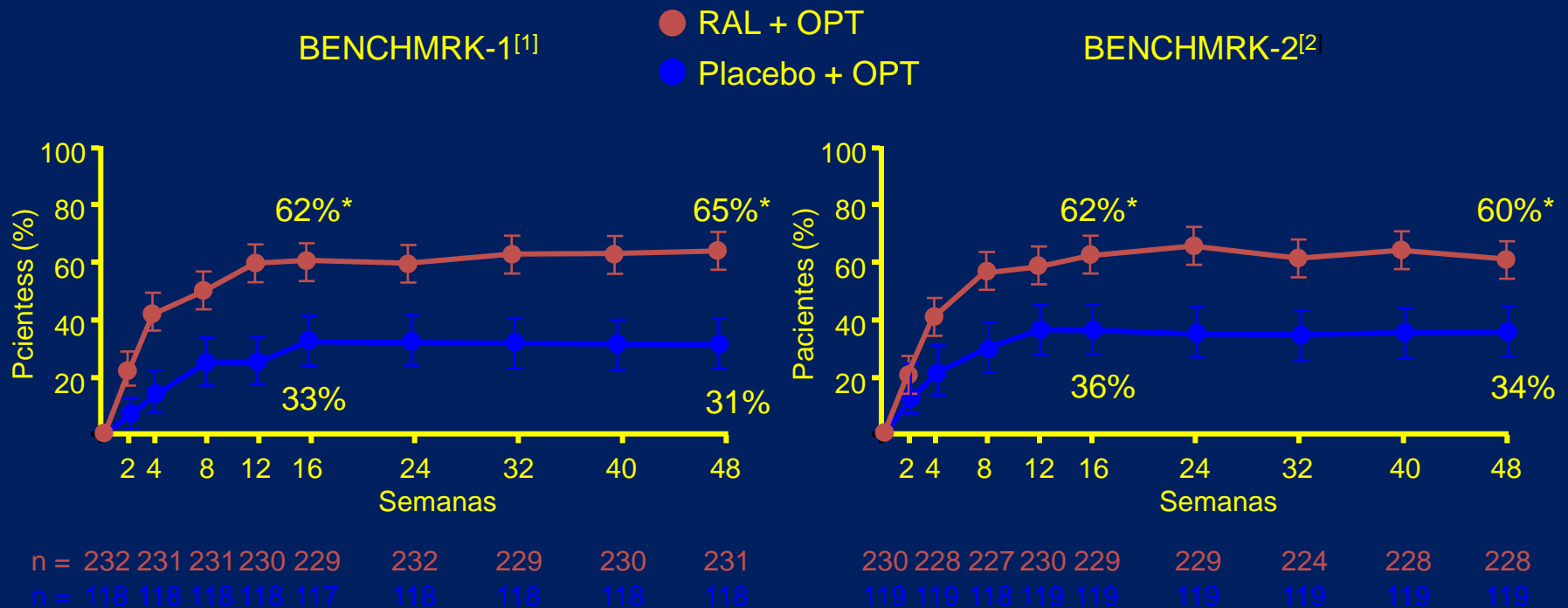
*OPT basado por resistencia y antecedentes; se permitió uso de DRV y TPV .

BENCHMARK 1 y 2: Basales

Características	RAL + OPT (n = 232)	Placebo + OPT (n = 118)
Promedio CV, log ₁₀ copias/mL	4.6	4.6
Promedio CD4+, cels/mm ³	151	158
Diagnóstico de SIDA, %	92	91
Promedio exposición a ARV, (años)	10	10
SSG 0, %	25	28
SSG 1, %	39	41
SSF 0, %	15	19
SSF 1, %	31	30
Primera vez uso de DRV en OPT, %	36	38
Primera vez uso de ENF en OPT, %	20	20

BENCHMRK 1 y 2

RESPUESTA VIROLOGICA 48 S.



1. Cooper DA, et al. CROI 2008. Abstract 788. 2. Steigbigel R, et al. CROI 2008. Abstract 789.

BENCHMARK 1 y 2

RESULTADOS (48 s.)

VARIABLE	RAL + OPT (n = 443)	Placebo + OPT (n = 228)	Valor P*
CV < 50 c/ml, %	64	34	< .001
CV < 400 c/mL, %	72	37	< .001
Cambio promedio de CV en relación a basal, log ₁₀ c/mL	-1.7	-0.8	< .001
Cambio promedio de CD 4 en relación a basal, cels/mm ³	109	45	< .001

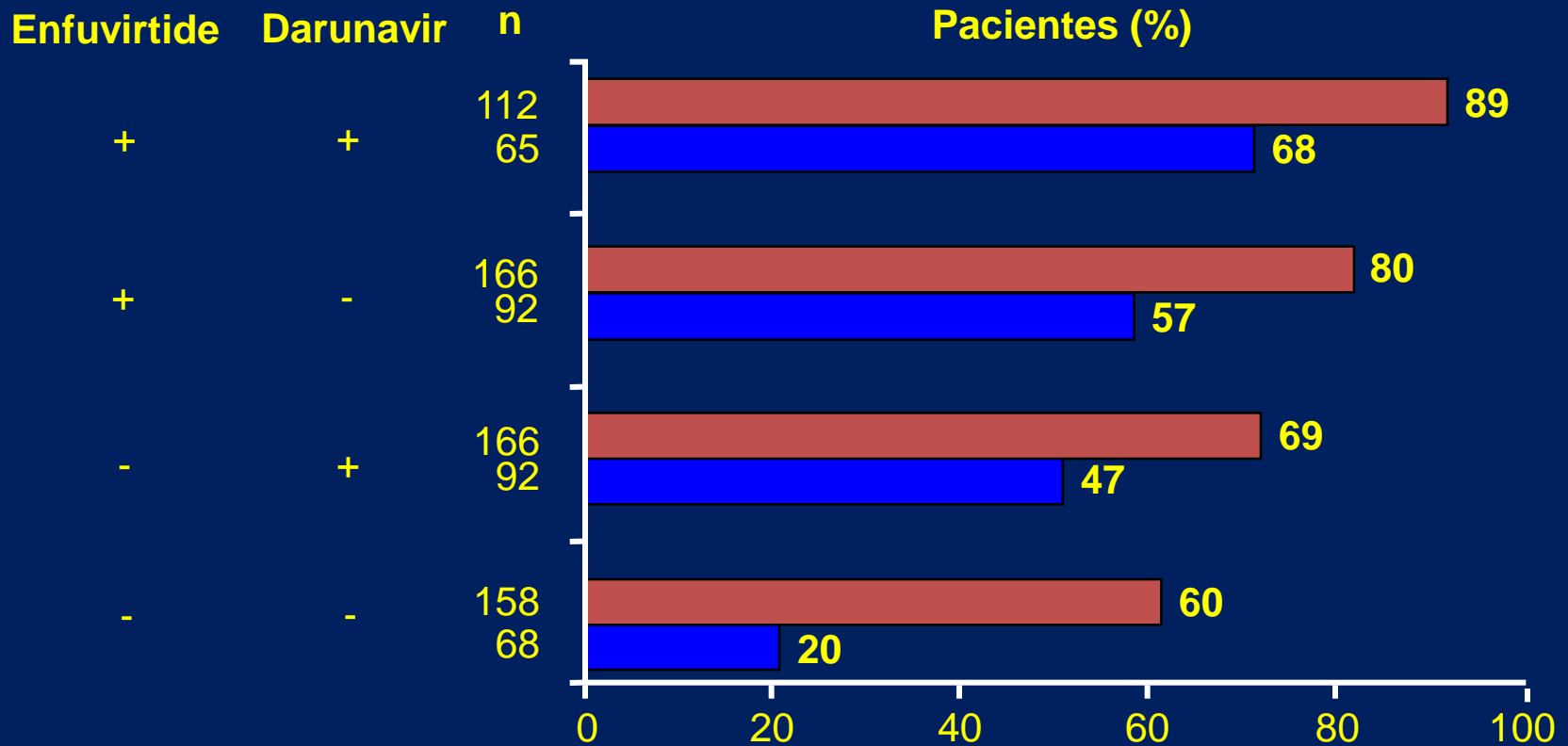
BENCHMARK 1 y 2

RESULTADOS

PACIENTES, %	CV < 50 copias/mL semana 48	
	RAL + OPT (n = 443)	Placebo + OPT (n = 228)
Carga viral basal, copias/mL		
▪ > 100,000	48 (n = 156)	16 (n = 76)
▪ ≤ 100,000	73 (n = 287)	43 (n = 152)
CD4+ basales, cels/mm ³		
▪ ≤ 50	50 (n = 139)	20 (n = 75)
▪ > 50 a ≤ 200	67 (n = 167)	39 (n = 82)
▪ > 200	76 (n = 136)	44 (n = 71)

BENCHMARK 1 y 2

RESULTADOS OPT



BENCHMARK

RESULTADOS

Grupo de pacientes,%	Raltegravir/OPT (n = 443)	Placebo/OPT (n = 228)
SSF basal (incluye ARV activos), % (n)		
0	51 (n=65)	2 (n=44)
1	61 (n=137)	298 (n=69)
> 2	71 (n=221)	48 (n=108)
Usos 1a. Vez ENF y/o DRV en OPT		
ENF + DRV	89 (n=44)	68 (n=22)
ENF	80 (n=45)	57 (n=23)
DRV	69 (n=75)	47 (n=47)
NINGUNO	60 (n=191)	20 (n=90)

ENF, enfuvirtide; DRV, darunavir

BENCHMARK 1 y 2

EEFCTOS ADVERSOS (48)

- Efectos adversos clínicos
 - Grupos RAL: 89%
 - Grupos placebos: 87%
 - Considerados relacionados a Tx. 54% en cada grupo
- Anormalidades de laboratorio
 - Grupos RAL : 23%
 - Grupos placebo: 22%
 - Considerados relacionados a Tx. 14% y 13%, respectivamente
- Efectos adversos más comunes en ambos grupos:
 - Diarrea, nausea, cefalea
- Alteraciones de laboratorio más comunes
 - Aumento en lípidos, aminotransferasas y creatinina

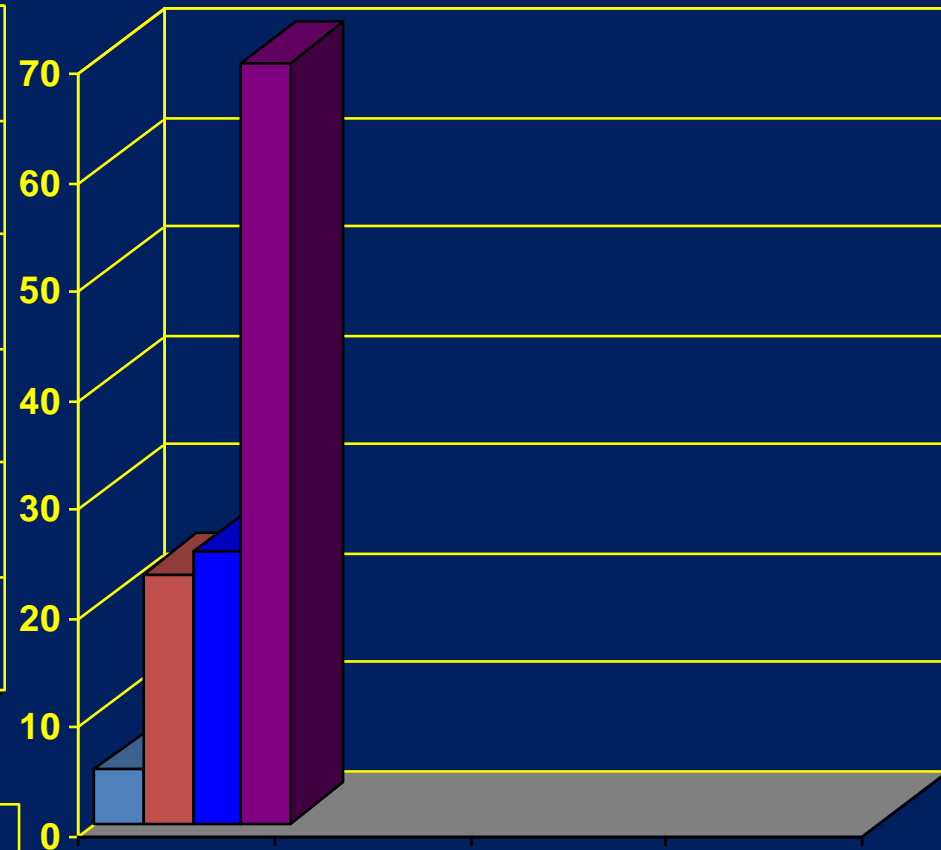
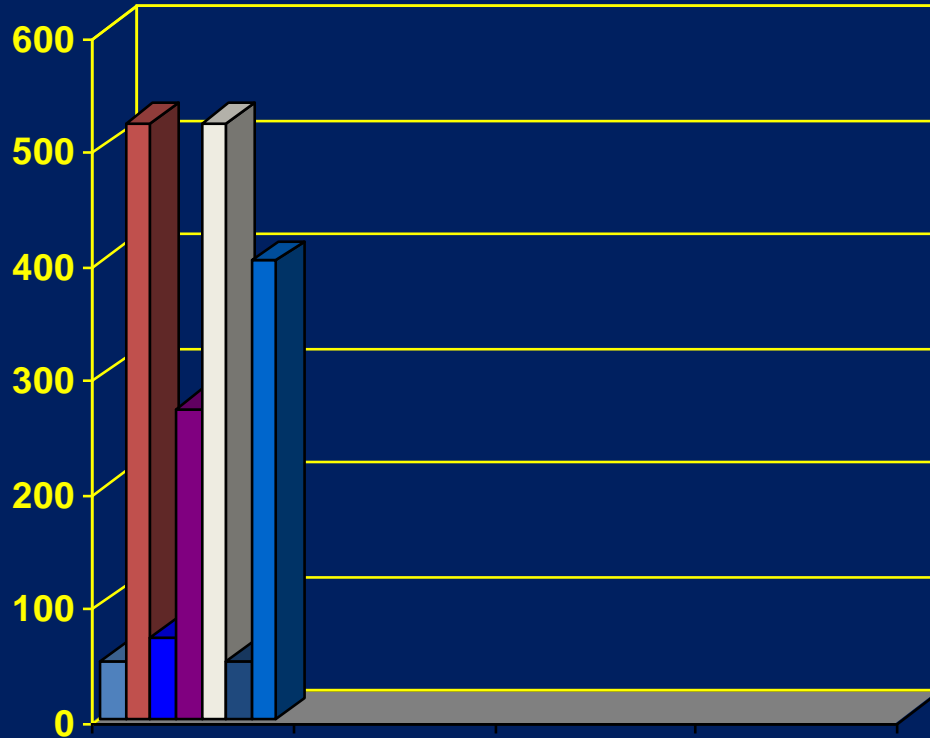
BENCHMARK 1 y 2: RIESGO DE MALIGNIDAD (48)

Tasa, por 100 personas-año	RAL + OPT	Placebo + OPT	RR
Total	3.5 (n = 462)	2.3 (n = 237)	1.5 (0.5 – 6.3)
BENCHMARK-1	3.4 (n = 232)	1.2 (n = 232)	
BENCHMARK-2	3.6 (n = 230)	3.3 (n = 230)	

BENCHMRK 1 y 2: RESISTENCIA CRUZADA

- 67% (63/94) de los pacientes de los estudios* BENCHMRK-1 y -2 tuvieron ≥ 1 mutación en la integrasa^[1,2]
- La falla virológica se asoció en general a mutaciones en Q148 ó N155, en combinación con al menos otra mutación^[1,2]
- Reportes separados de 2 pacientes con falla virológica con EVG/RTV, sin respuesta virológica durante la primer semana después de cambiar a RAL^[3]
 - Suguiere alto nivel de resistencia cruzada entre EVG y RAL

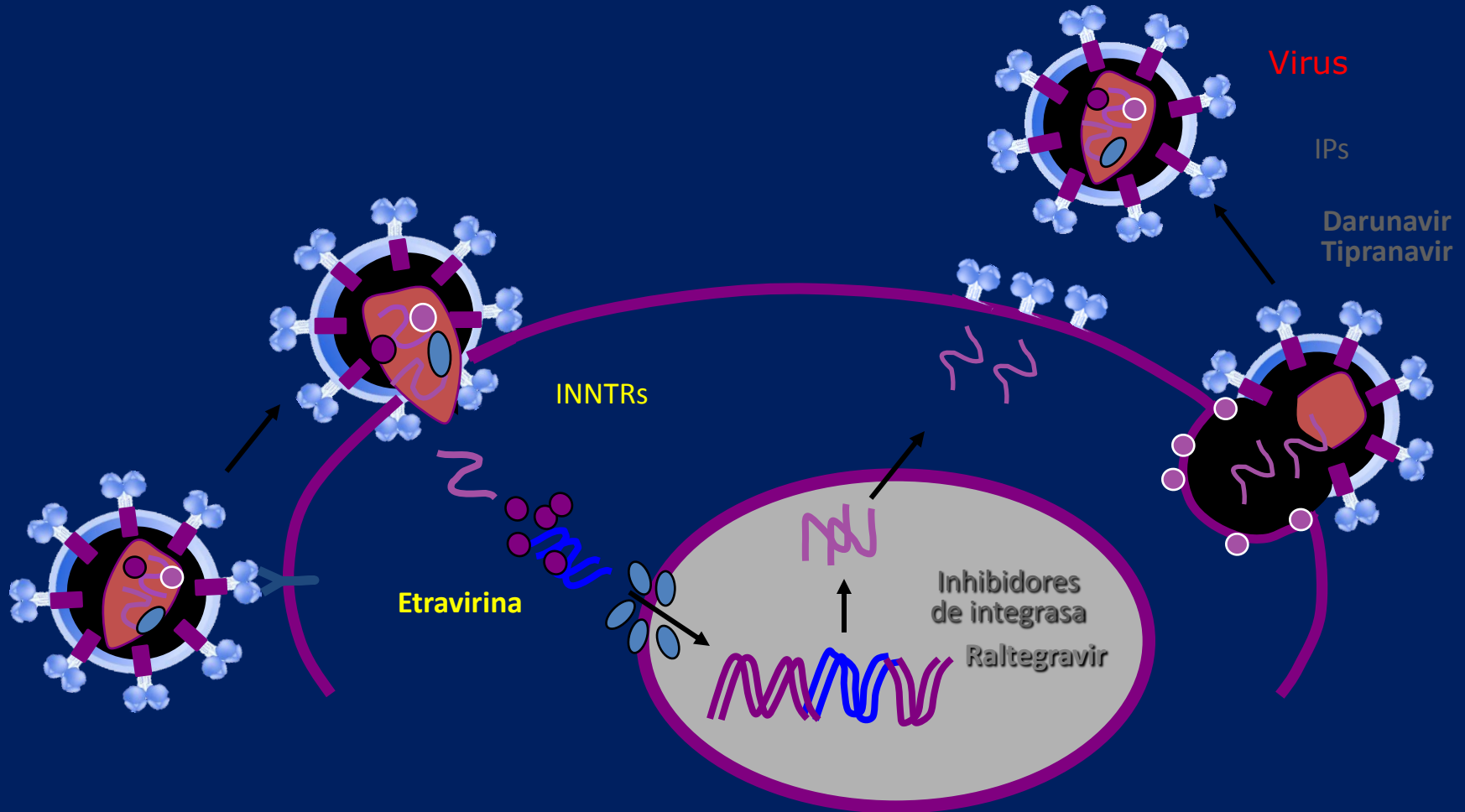
BENCHMARK 1 y 2: RESISTENCIA



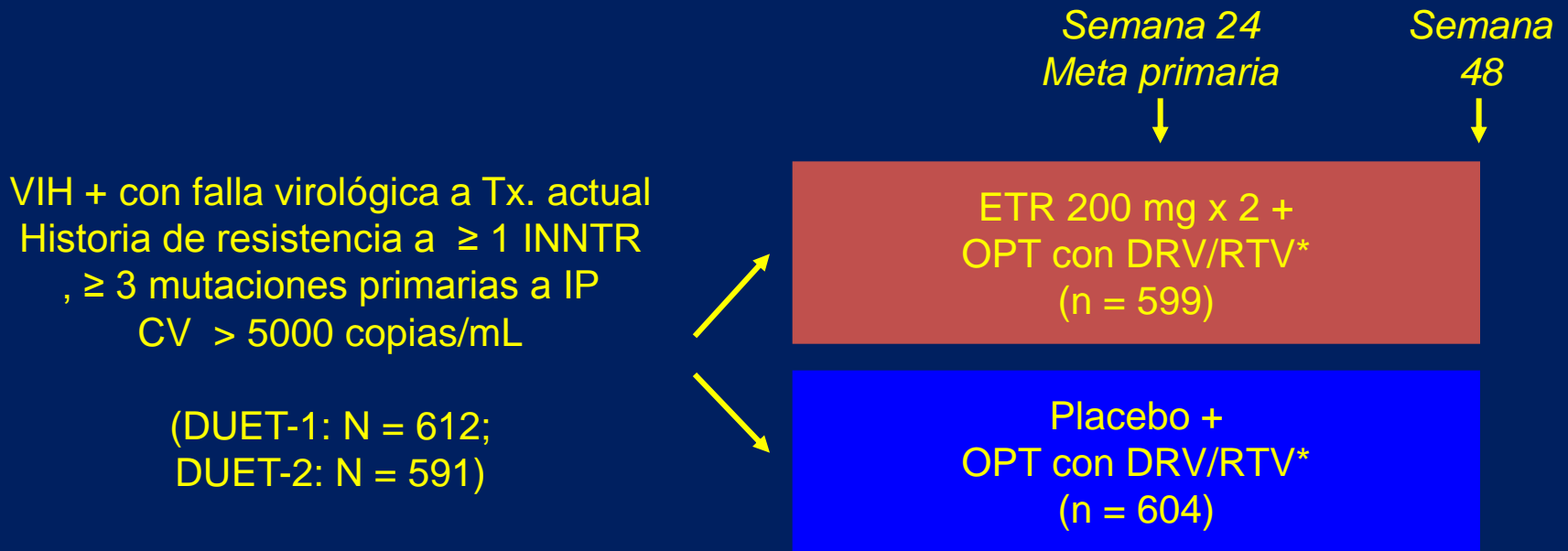
- | | |
|--------------------|---------------------------|
| ■ Q 148 H | ■ Q 148 H/G 140 S |
| ■ Q 148 K | ■ Q 148 k/E 138 A |
| ■ Q 148 K /G 140 A | ■ Q 148 K/E 138 A/G 140 A |
| ■ Q 148 R | ■ Q 148 R/G 140 S |

- | | |
|------------------|------------------|
| ■ N 155 H | ■ N 155 H/L 74 M |
| ■ N 155 H/T 97 A | ■ N 155 H/E 92 Q |

NUEVOS ANTIRRETROVIRALES



DUET-1 y 2

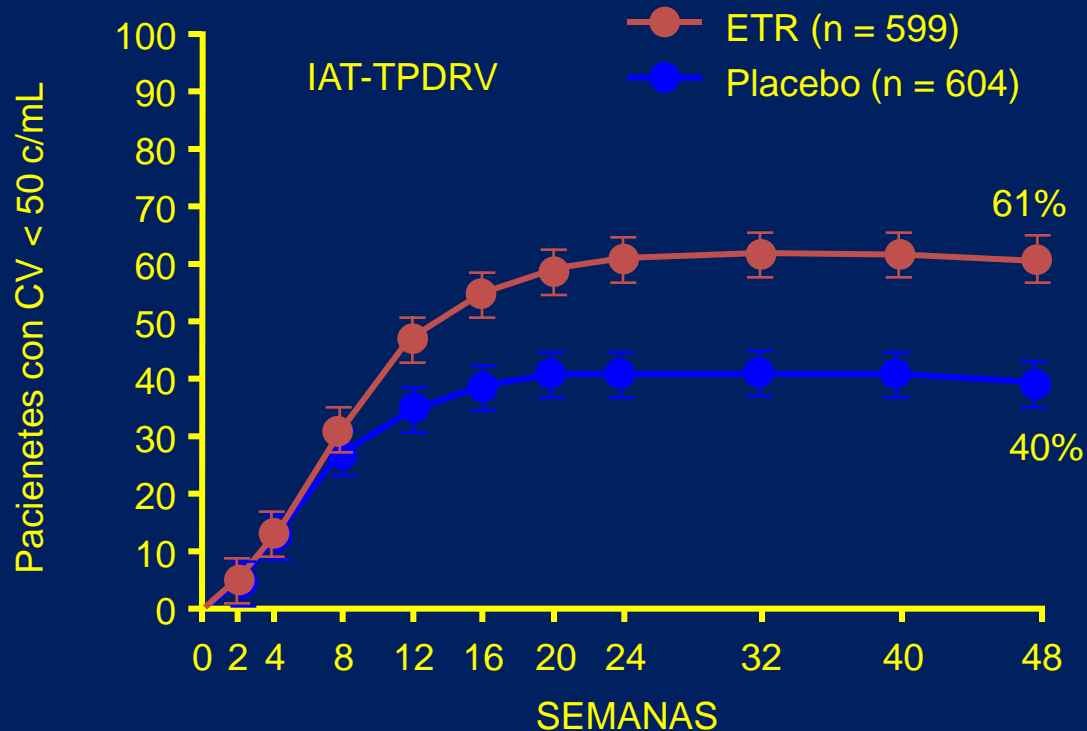


* OPT.- DRV/RTV 600/100 mg/día x 2 + ≥ 2 INTRs \pm ENF.

DUET 1 y 2

RESULTADOS

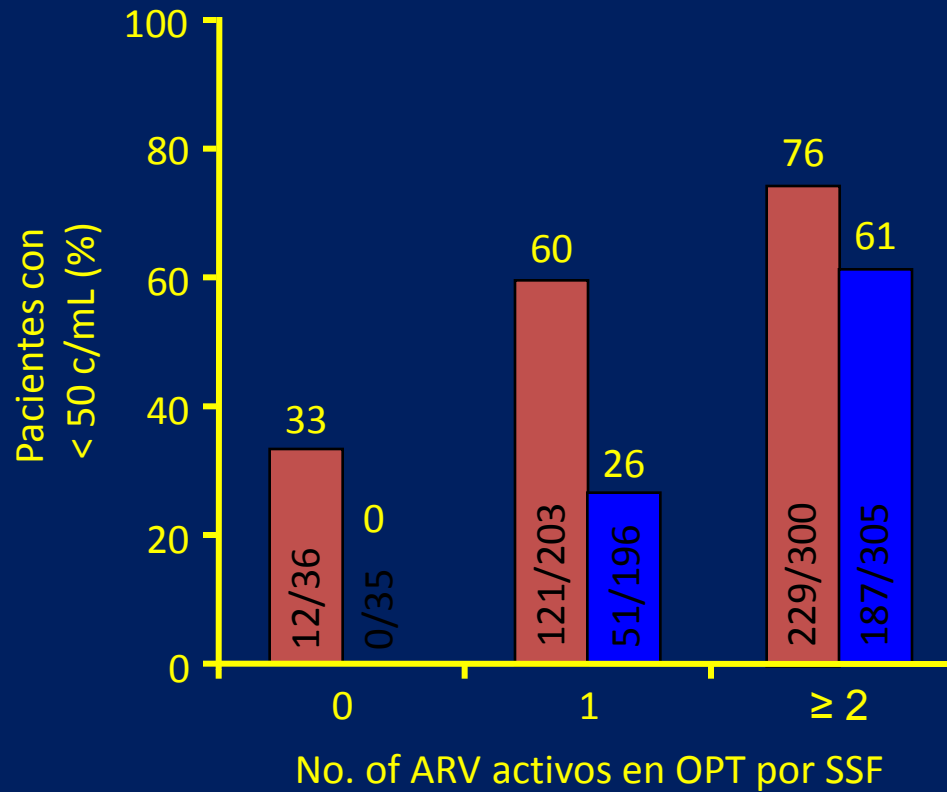
- Cambio promedio en CD4 significativamente mayor en el grupo con ETR : +98 cels/mm³ vs +73 cels/mm³ en placebo^[1,2]



Haubrich R, et al. CROI 2008. Abstract 790.

Johnson M, et al. CROI 2008. Abstract 791.

DUET 1 y 2: RESPUESTA OPT

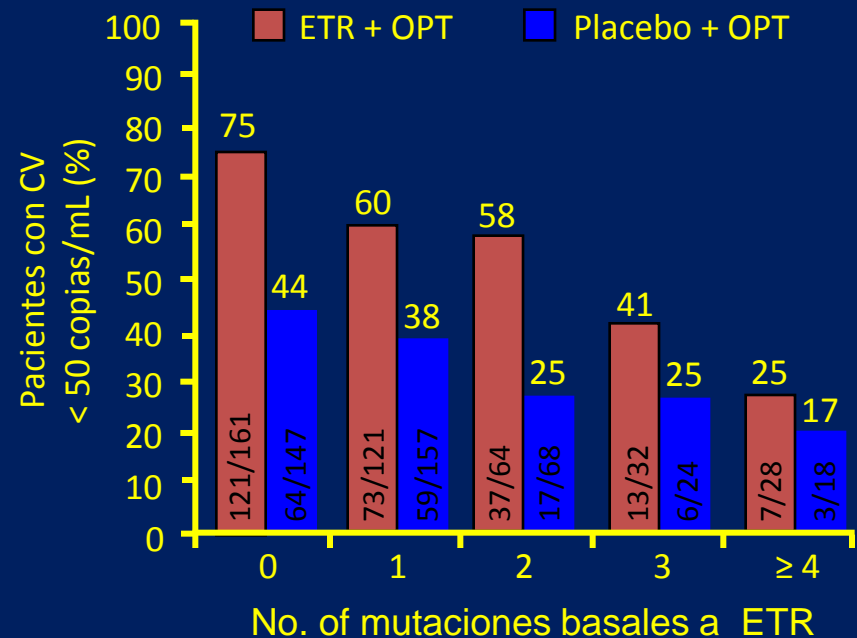


Haubrich R, et al. CROI 2008. Abstract 790.
Johnson M, et al. CROI 2008. Abstract 791.

DUET 1 y 2

RESISTENCIA

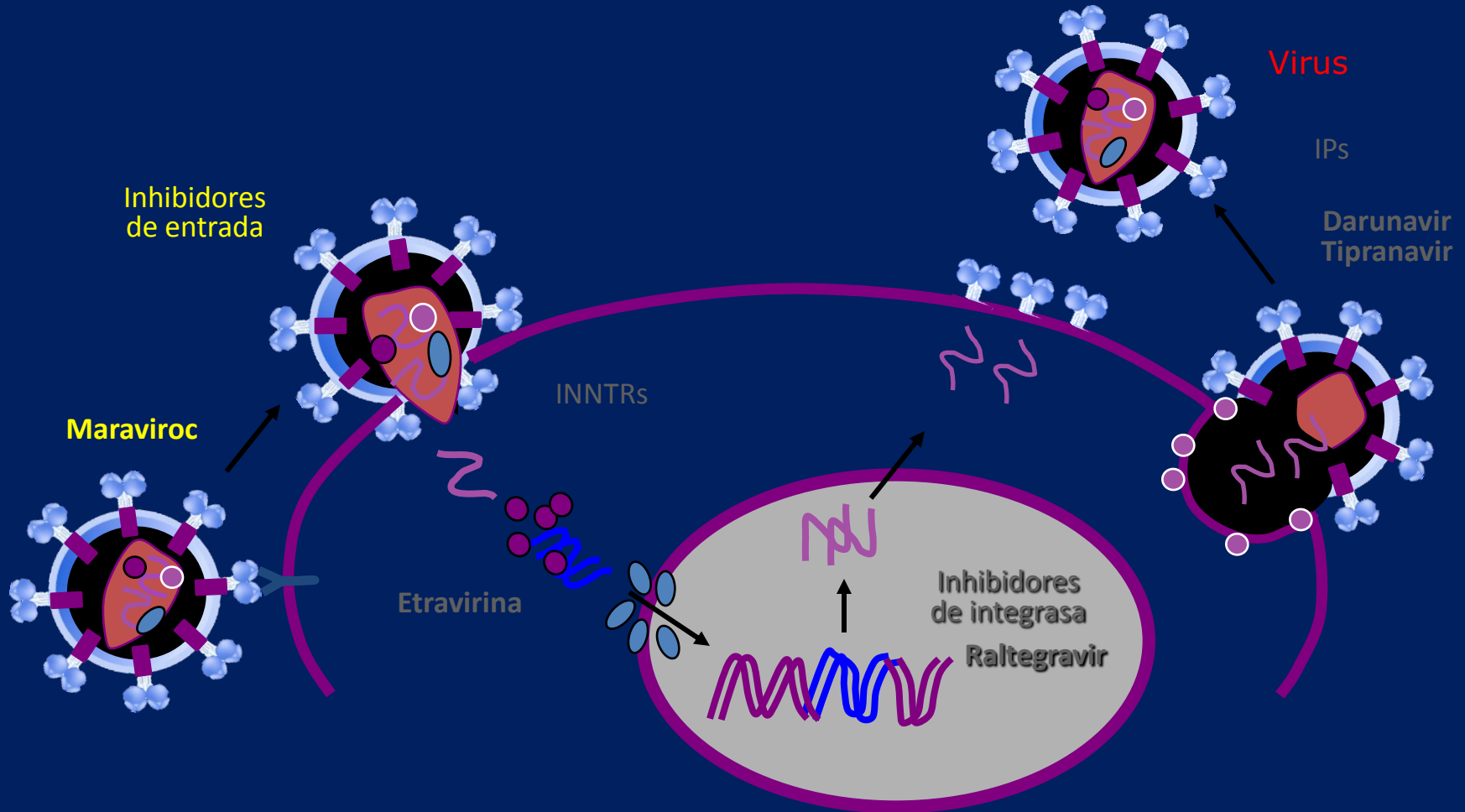
- 13 mutaciones asociadas con resistencia a ETR
 - V90I
 - L100I
 - V106I
 - Y181C/I/V
 - A98G
 - K101E/P
 - V179D/F
 - G190A/S
- La presencia de ≥ 3 mutaciones a ETR asociadas con respuesta similar a placebo + OPT
 - 14% de los pacientes tenían ≥ 3 mutaciones a ETR
- Las mutaciones que se encontraron con mayor frecuencia fueron: V179F/I y Y181C/I



Cahn P, et al. ICAAC 2007. Abstract H-717.

Intelence [package insert]. Raritan, NJ: Tibotec Therapeutics; 2008.

NUEVOS ANTIRRETROVIRALES

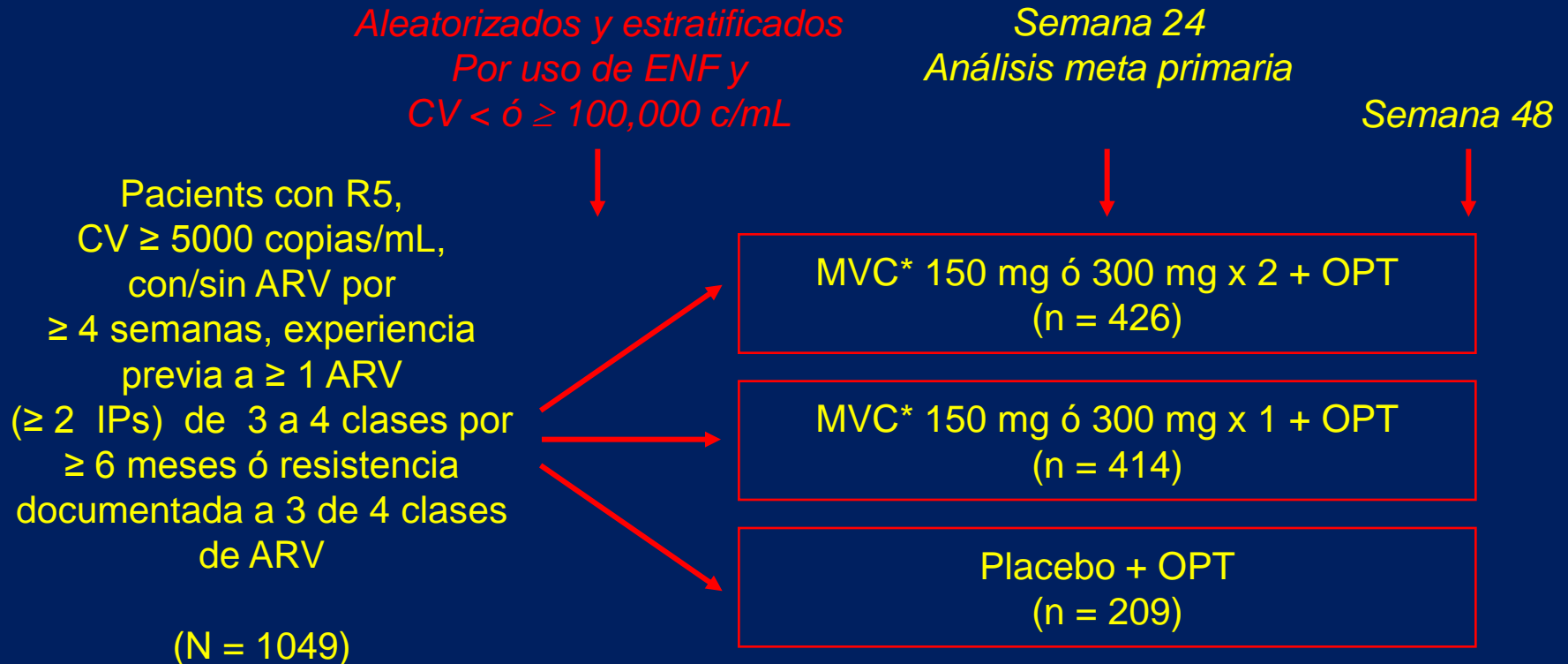


MARAVIROC-VICRIVIROC

Estudio	Paciente	Número	R5 %	D/M, %	X4 , %
Demarest y cols. ^[1]	Naive	325	88	12	0
HOMER ^[2]	Naive	979	82	18	0.1
Moyle y cols ^[3]	Naive	402	81	19	NA
1026 ^[4]	Naive	1428	85	15	< 1
Demarest y cols ^[1]	Experiencia	117	67	28	5
Moyle y cols. ^[3]	Experiencia	161	78	22	NA
SCOPE ^[5]	Experiencia	186	60	39.5	0.5
Melby y cols ^[6]	Experiencia	724	50	48	2
Wilkin y cols ^[7]	Experiencia	391	49	47	4
MOTIVATE 1 y 2 ^[4]	Experiencia	2560	56	41	3

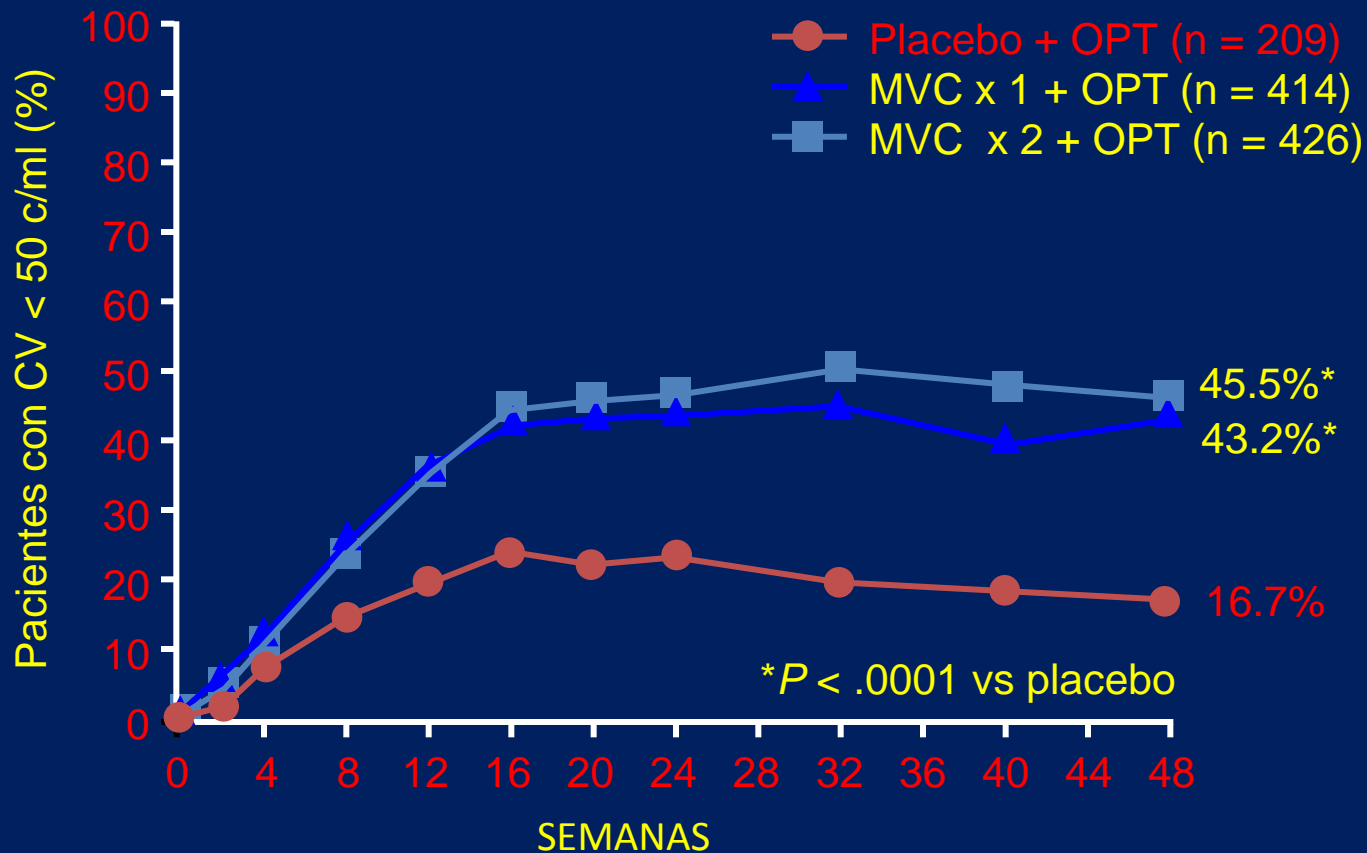
1. Demarest J, et al. ICAAC 2004. Abstract H-1136.
2. Brumme ZL, et al. J Infect Dis. 2005;192:466-474.
3. Moyle GJ, et al. J Infect Dis. 2005;191:866-872.
4. Coakley E, et al. 2nd Viral Entry Workshop 2006. Abstract 8.
5. Wilkin T, et al. CROI 2006. Abstract 655.
6. Melby T, et al. J Infect Dis. 2006;194:238-246.
7. Wilkin T, et al. Clin Infect Dis. 2007;44:591-595.

MOTIVATE 1 y 2

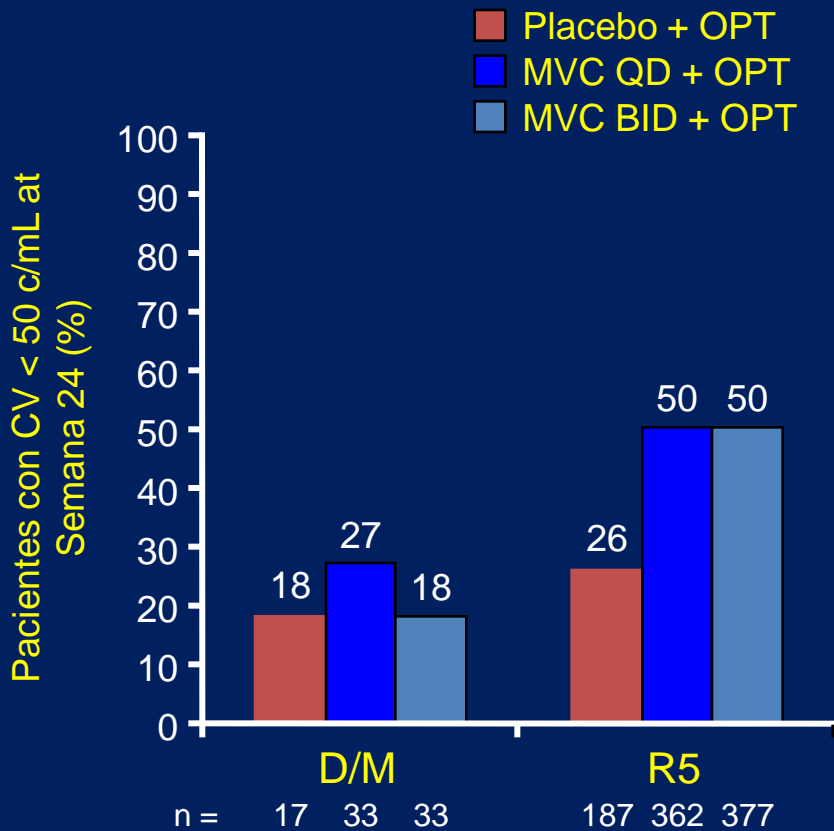


*Pacientes recibiendo IP (excepto TPV) ó delavirdina a dosis de 150 mg; el resto 300 mg.

MOTIVATE 1 y 2: Eficacia a 48 s



MOTIVATE 1 y 2: Resistencia



- At la semana 48, 50% de los pacientes del grupo una vez al día y 63% del grupo 2 veces al día que tuvieron resultados de prueba de tropismo tenían virus D/M ó X4 virus al momento de la falla^[1]
- Se realizó análisis de resistencia a MVC en 36 pacientes con virus R5 al fallar ^{2]}
 - 43% tenían evidencia de resistencia
 - Mutaciones en la zona de asa de gp120 son importantes para generar resistencia a MVC

1. Van der Ryst, et al. ICAAC 2007 Abstract H-715.

2. Lewis M, et al. CROI 2008. Abstract 871.

MOTIVATE 1 y 2

EFFECTOS ADVERSOS

- No hubo efectos adversos inesperados^[1]
- Fueron similares entre ambos grupos: frecuencia de eventos adversos serios, suspensión por toxicidad, alteraciones de laboratorio, infecciones definitivas de SIDA así como neoplasias.
- Los efectos adversos más comunes entre ambos grupos fueron: diarrea, náusea, fatiga, cefalea

RESISTENCIA

VARIANTES CLINICAS MENORES

- Método PCRAE (ASPCR).
- ACTG 5095
- Brazo de EFV sin detección de resistencia.
- Y 181 C (58 %).

RESISTENCIA

TRANSCRIPTASA REVERSA

