

**Pruebas de Resistencia a los  
Antirretrovirales: Como facilitar su  
interpretación práctica y mejorar sus  
indicaciones de uso en Latinoamérica**

**Dr. Roberto C. Arduino**

**Profesor de Medicina**

**The University of Texas-Houston**

**División de Infectología**

# Caso clínico

- Paciente masculino de 42 años de edad
- Diagnóstico de VIH desde 1993
  - Meningitis por *Cryptococcus neoformans*
  - CD4: 26 células/mm<sup>3</sup>
- Historia de tratamiento ARV:
  - 1993 – 1995: AZT
  - 1995 – 1997: AZT + 3TC
  - 1997 – 1998: AZT + 3TC + Indinavir
  - 1998 hasta la fecha: múltiples regímenes incluyendo saquinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, fosamprenavir y efavirenz, sin haber alcanzado nunca una carga viral <500 copias/mL
- Terapia actual:
  - Zidovudina/lamivudina/abacavir + lopinavir/ritonavir
  - Carga viral: 90.000 copias/mL, CD4: 110 células/mm<sup>3</sup>
  - Síntomas: fatiga leve
  - Adherencia de 90%, niega consumo de alcohol o drogas

Mutaciones de RT asociadas a resistencia: K219E\*, K70R\*, L74V\*, Y115F, F116Y, Q151M, M184V\*, G190E, H208Y, T215F\*

### Inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la RT

### Interpretación de las resistencias

zidovudina (AZT)	Resistencia
didanosina (ddI)	Resistencia
zalcitabina (ddC)	Resistencia
lamivudina (3TC)/emtricitabina (FTC)	Resistencia
estavudina (d4T)	Resistencia
abacavir (ABC)	Resistencia
tenofovir (TDF)	No hay pruebas de resistencia

### Inhibidores no nucleosídicos de la RT

### Interpretación de las resistencias

nevirapina (NVP)	Resistencia
delavirdina (DLV)	Resistencia
efavirenz (EFV)	Resistencia

Mutaciones de PR asociadas a resistencia: L10I, M46, I54V, L63P, A71I, G73S, V82T, I84V, L90M

**Tipranavir**

### Inhibidores de la proteasa

### Interpretación de las resistencias

saquinavir (SQV)	Resistencia
SQV/r **	Resistencia
indinavir (IDV)	Resistencia
IDV/r **	Resistencia
ritonavir (RTV)	Resistencia
nelfinavir (NFV)	Resistencia
amprenavir (APV)/fosamprenavir (FPV)	Resistencia
APV/r or FPV/r **	Resistencia
lopinavir + ritonavir (LPV/r)	Resistencia
atazanavir (ATV)	Resistencia
tipranavir + ritonavir (TPV/r)	<i>Possible resistencia</i>

\*\* Inhibidores de la proteasa administrados con ritonavir en dosis bajas como refuerzo farmacológico.

# Mutaciones claves que confieren resistencia a los INTR

- **M184V**
- **MAT: mutaciones asociadas a los análogos de la timidina**
- **K65R**
- **L74V**
- **Mutaciones que confieren resistencia múltiple:**
  - complejo **Q115M**
  - inserción **T69S**

# Mutaciones claves que confieren resistencia a los INTR

## ● M184V

- Seleccionada por 3TC, FTC y ABC
- Alto nivel de resistencia al 3TC y FTC
- Bajo nivel de resistencia al ABC y ddI
- No resistencia cruzada clínicamente significativa a otros INTR
- Aumenta la susceptibilidad al AZT, d4T y TDF
- Afecta la capacidad replicativa del VIH
- Lamivudina reduce la carga viral hasta 0,5 log cuando se usa como monoterapia a pesar de la presencia de M184V

# Mutaciones claves que confieren resistencia a los INTR

- MAT (mutaciones análogos de la timidina)
  - 8 (10) mutaciones en 6 loci:
  - M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E (N/R)
  - Seleccionadas por y asociadas con resistencia al AZT y d4T
  - Confieren resistencia moderada a otros INTR:
    - Incluyendo ABC, ddl y TDF
    - Depende del patrón de mutaciones
  - Acumulación para generar aumento de la resistencia
  - TDF es activo contra el VIH-1 con hasta 3 MATs
    - A menos que las MATs incluyan M41L o L210W

# Mutaciones claves que confieren resistencia a los INTR

## ● K65R

- Seleccionada por tenofovir, ABC, ddl, ddC, 3TC (y d4T)
  - TDF combinado con ABC o ddl facilita su selección
  - Reduce susceptibilidad al TDF (fold change 3 a 4) y 3TC
- Reduce susceptibilidad a algunos INTR
- Aumenta la susceptibilidad al AZT
- Raramente observada en combinación con MAT

## ● L74V

- Seleccionada por ABC y ddl
- Susceptibilidad reducida al ABC, ddl, ddC
- Frecuentemente observada en combinación con MAT
- Ligero aumento de la susceptibilidad al AZT, d4T y TDF

# Resistencia a multi-nucleósidos: complejo Q151M e inserción T69S

- Complejo Q**151M**

- Q**151M** más A**62V**, V**75I**, F**77L**, F**116Y**
- Confiere resistencia a varios INTR, marginal a TDF
- Asociada con ddl en combinación con análogos de la timidina
- Muy rara (1%)

- Inserción T**69S**

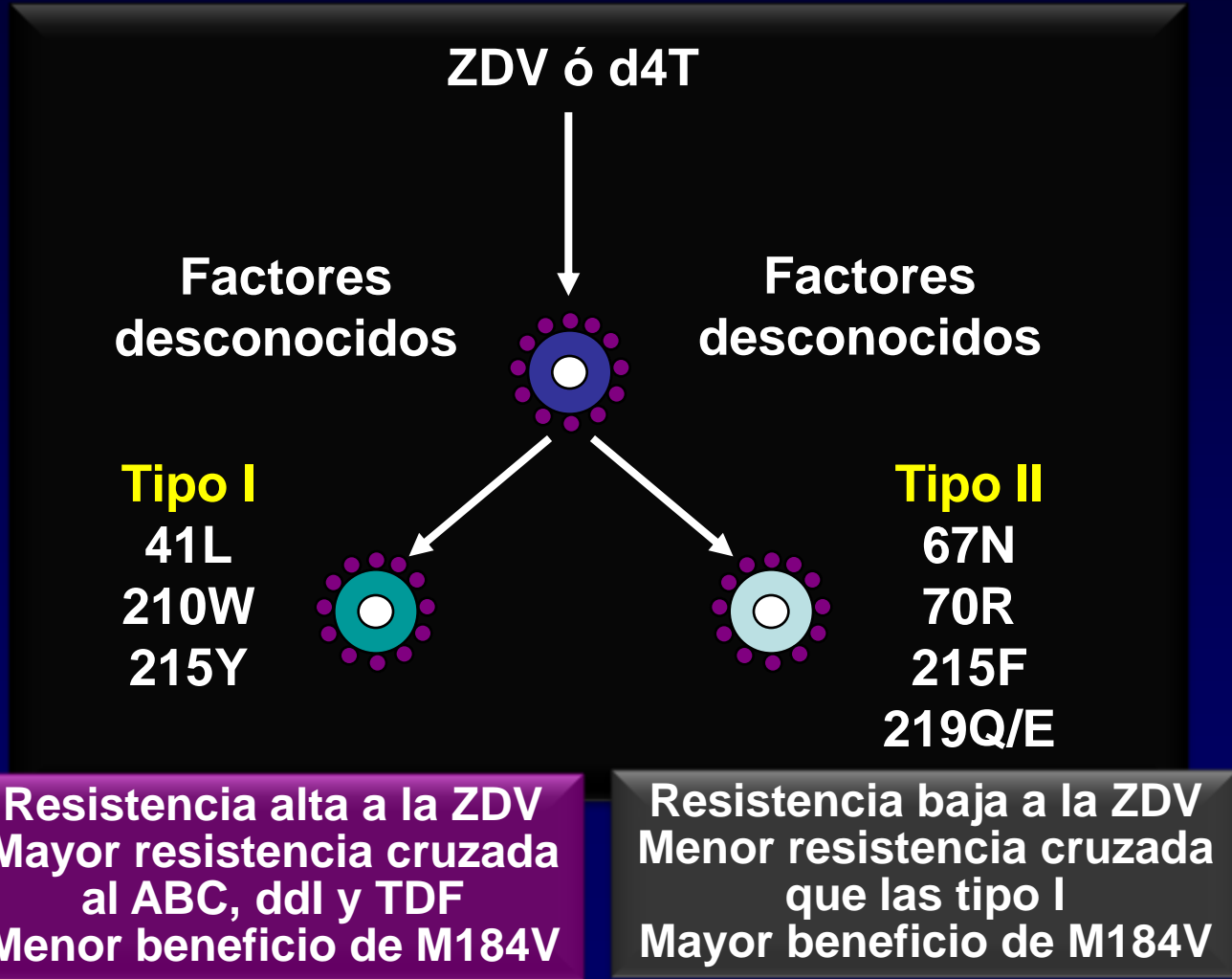
- Inserción de 6 bases, 2 aminoácidos extra entre 69 y 70: los mas comunes son T**69SSG**, SSS, o SSA
- Ocorre en presencia de múltiples MAT
- Asociada a exposición prolongada de múltiples INTR
- Altos niveles de resistencia a todos los INTR
- Muy rara (1%)



# MAT en este paciente: K70R, T215F, K219E L74V: revierte resistencia a AZT, d4T? Q151M: resistencia a otros INTR, marginal a TFV

MAT emergen en forma secuencial con regímenes que contienen ZDV o d4T luego de la M184V

8(10) mutaciones en 6 locus:  
M41L D67N K70R  
L210W T215Y/F  
K219Q/E(N/R)



# Algunas de las MAT tienen este patrón: D67N+K70R+M184V+K219Q

Drug		PHENOSENSE™				Evidence of Drug Sensitivity?			Comments	
Generic Name	Brand Name	Fold Change	Increasing Drug Susceptibility		Decreasing		Drug	Pheno Sense	Gene Seq	
NRTI	Abacavir	Ziagen	4.0	[Bar chart showing fold change 4.0]		MAX	ABC	Y	N	Discordance(16)
	Didanosine	Videx	1.5	[Bar chart showing fold change 1.5]		MAX	ddl	Y	N	M184V (6)
	Lamivudine	Epivir	>MAX	[Bar chart showing fold change >MAX]		MAX	3TC	N	N	
	Stavudine	Zerit	1.3	[Bar chart showing fold change 1.3]		MAX	d4T	Y	Y	IC50↓(3)
	Zalcitabine	Hivid	1.7	[Bar chart showing fold change 1.7]		MAX	ddC	N	N	
	Zidovudine	Retrovir	3.7	[Bar chart showing fold change 3.7]		MAX	ZDV	N	N	IC50↓(3)
	Tenofovir*	Viread	1.0	[Bar chart showing fold change 1.0]		MAX	TFV	Y	Y	IC50↓(3)
	NRTI Mutations		K67N, K70R, M184I or V, K219Q or E or N or R							

Clinical Cutoff   
 Assay Cutoff   
 Maximum Measurable   
 Drug Resistance   
 Hypersusceptibility   
 Cutoff   
 Sensitive   
 Decreased Susceptibility   
 Evidence of Drug Sensitivity   
 Evidence of Decreased Drug Susceptibility

\*Nucleotide RT Inhibitor. Clinical trial data from Gilead show intermediate virologic responses in some patients up to a 4-fold change in susceptibility.

# Otras de las MAT tienen este otro: M41L+M184V+L210W+T215Y/F

Drug		PHENOSENSE™				Evidence of Drug Sensitivity?			Comments	
Generic Name	Brand Name	Fold Change	Increasing Drug Susceptibility		Decreasing		Drug	Pheno Sense	Gene Seq	
NRTI	Abacavir	Ziagen	6.5	[Bar chart showing fold change 6.5]		MAX	ABC	N	N	
	Didanosine	Videx	1.8	[Bar chart showing fold change 1.8]		MAX	ddl	N	N	
	Lamivudine	Epivir	>MAX	[Bar chart showing fold change >MAX]		MAX	3TC	N	N	
	Stavudine	Zerit	2.0	[Bar chart showing fold change 2.0]		MAX	d4T	N	N	IC50↓(3)
	Zalcitabine	Hivid	2.1	[Bar chart showing fold change 2.1]		MAX	ddC	N	N	
	Zidovudine	Retrovir	15.6	[Bar chart showing fold change 15.6]		MAX	ZDV	N	N	IC50↓(3)
	Tenofovir*	Viread	1.4	[Bar chart showing fold change 1.4]		MAX	TFV	N	N	IC50↓(3)
	NRTI Mutations		M41L, M184V or I, L210W, T215Y or F							

Clinical Cutoff   
 Maximum Measurable   
 Hypersusceptibility   
 Sensitive   
 Evidence of Drug Sensitivity  
 Assay Cutoff   
 Drug Resistance   
 Cutoff   
 Decreased Susceptibility   
 Evidence of Decreased Drug Susceptibility

\*Nucleotide RT Inhibitor. Clinical trial data from Gilead show intermediate virologic responses in some patients up to a 4-fold change in susceptibility.

# ¿Cómo explicamos la discordancia entre el genotipo y el fenotipo?

- Algoritmos genotípicos incompletos (reglas)
  - Mutaciones nuevas
  - Estimación inapropiada de las mutaciones en el algoritmo (tanto sobre como subestimación)
  - Patrones de resistencia subtipos no-B
- Inmadurez en la interpretación de los algoritmos
- Presencia de mezclas de virus
- Mutaciones suprimidas o “re-sensibilizadas” por otras mutaciones específicas (ej. M184V)

# ¿Cuál es la susceptibilidad?

	DRUG		PHENOSENSE™ SUSCEPTIBILITY				Evidence of Susceptibility		Net Assessment
	Generic Name	Brand Name	Cutoffs (Lower - Upper)	Fold Change	← Increasing Drug Susceptibility	Decreasing →	Pheno Sense	Gene Seq	
NRTI	Abacavir	Ziagen							
	Didanosine	Videx							
	Emtricitabine	Emtriva							
	Lamivudine	Epivir							
	Stavudine	Zerit							
	Zidovudine	Retrovir							
	Tenofovir	Viread							
	NRTI Mutations		M184M/V						

# Discordancia debido a mezcla de virus

	DRUG		PHENOSENSE™ SUSCEPTIBILITY		Evidence of Susceptibility		Net Assessment			
	Generic Name	Brand Name	Cutoffs (Lower - Upper)	Fold Change	← Increasing Drug Susceptibility	Decreasing →	Pheno Sense	Gene Seq		
NRTI	Abacavir	Ziagen	(4.5 - 6.5)	1.21			Y	Y	Sensitive	
	Didanosine	Videx	(1.3 - 2.2)	1.06			Y	Y	Sensitive	
	Emtricitabine	Emtriva	(3.5)	1.27			Y	N	Resistant	1
	Lamivudine	Epivir	(3.5)	1.69			Y	N	Resistant	1
	Stavudine	Zerit	(1.7)	0.88			Y	Y	Sensitive	3
	Zidovudine	Retrovir	(1.9)	0.48			Y	Y	Sensitive	3
	Tenofovir	Viread	(1.4 - 4)	0.78			Y	Y	Sensitive	3
	NRTI Mutations			<b>M184M/V</b>						

# ¿Cuál es la susceptibilidad?

	DRUG		PHENOSENSE™ SUSCEPTIBILITY				Evidence of Susceptibility		Net Assessment
	Generic Name	Brand Name	Cutoffs (Lower - Upper)	Fold Change	← Increasing Drug Susceptibility	Decreasing →	Pheno Sense	Gene Seq	
NRTI	Abacavir	Ziagen							
	Didanosine	Videx							
	Emtricitabine	Emtriva							
	Lamivudine	Epivir							
	Stavudine	Zerit							
	Zidovudine	Retrovir							
	Tenofovir	Viread							
	NRTI Mutations		M41L, L74V, M184V, T215Y, K219R						

# Predicción genotípica . . .

	DRUG		PHENOSENSE™ SUSCEPTIBILITY				Evidence of Susceptibility		Net Assessment
	Generic Name	Brand Name	Cutoffs (Lower - Upper)	Fold Change	← Increasing Drug Susceptibility	Decreasing →	Pheno Sense	Gene Seq	
NRTI	Abacavir	Ziagen							
	Didanosine	Videx							
	Emtricitabine	Emtriva							
	Lamivudine	Epivir							
	Stavudine	Zerit							
	Zidovudine	Retrovir							
	Tenofovir	Viread							
NRTI Mutations		M41L, L74V, M184V, T215Y, K219R							



# Expresión fenotípica de resensibilización por L74V & M184V

	DRUG		Cutoffs (Lower - Upper)	PHENOSENSE™ SUSCEPTIBILITY			Evidence of Susceptibility		Net Assessment		
	Generic Name	Brand Name		Fold Change	← Increasing Drug Susceptibility	Decreasing →	Pheno Sense	Gene Seq			
NRTI	Abacavir	Ziagen	(4.5 - 6.5)	7.90				N	N	Resistant	
	Didanosine	Videx	(1.3 - 2.2)	2.37				N	N	Resistant	
	Emtricitabine	Emtriva	(3.5)	>MAX				N	N	Resistant	
	Lamivudine	Epivir	(3.5)	>MAX				N	N	Resistant	
	Stavudine	Zerit	(1.7)	1.61				Y	N	Sensitive	3
	Zidovudine	Retrovir	(1.9)	1.40				Y	N	Sensitive	2,3
	Tenofovir	Viread	(1.4 - 4)	0.72				Y	N	Sensitive	2,3
	NRTI Mutations		M41L, L74V, M184V, T215Y, K219R								

**¿Cuáles son las mutaciones mas relevantes que confieren resistencia a los INNTR?**

# Inhibidores No-Nucleosídicos de la TR (INNTR)

- Bajo umbral de resistencia
- Más comunes: **K103N** y **Y181C**
- Reacción cruzada con otros INNTR actualmente aprobados
  - Etravirina conserva actividad
- Mutaciones “desaparecen” en < 3 - 6 meses sólo para re-emerger bajo presión selectiva
- Mutaciones adicionales se acumulan bajo presión selectiva
- Usar una sola vez
- Usar en combinación con IP, INTR

# Patrones de resistencia luego de la exposición a INNTR actuales: EFV o NVP

- N = 662
  - 48% EFV, 52% NVP
- Número de mutaciones desarrolladas
  - EFV
    - 1 (52%), 2 (33%)
  - NVP
    - 1 (61%), 2 (30%)

Mutación	EFV	NVP
K103N	43%	36%
Y181C	13%	28%
G190A	13%	20%
G190S	5%	4%
L100I	8%	1%

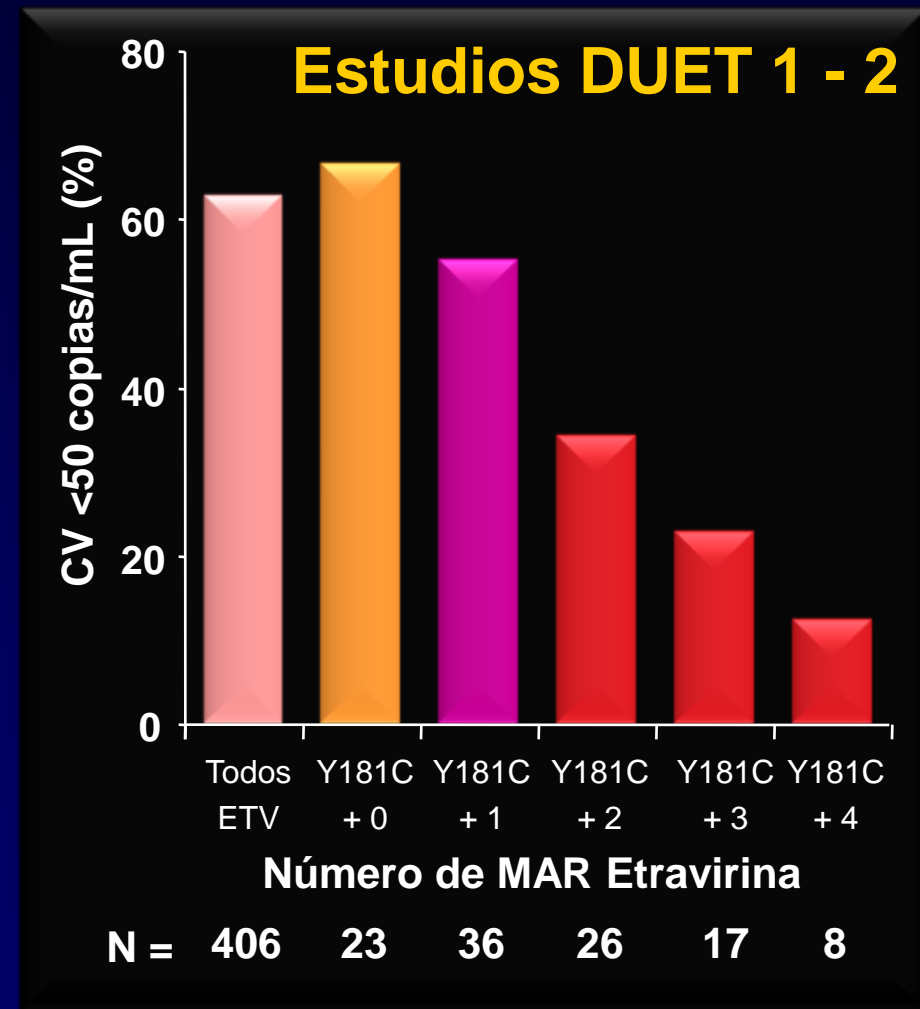
# Respuesta virológica a la Etravirina según mutaciones basales

- 13 mutaciones en 8 locus asociadas a menor respuesta a la Etravirina:  
**V90I**                    **K101E/P**  
**A98G**                    **V179D/F**  
**L100I**                    **G190A/S**  
**V106I**                    **Y181C/I/V**
- respuesta similar al placebo si  $\geq 3$  mutaciones están presentes
- 14% con  $\geq 3$  MAR ETR



# ¿Cuál es el efecto de la Y181C en la respuesta a la etravirina?

- Y181C sola o con otra mutación asociada a ETV:
  - Respuesta comparable a la población en general
- Y181C con 2 o más mutaciones asociadas a ETV:
  - Tasa de respuesta reducida

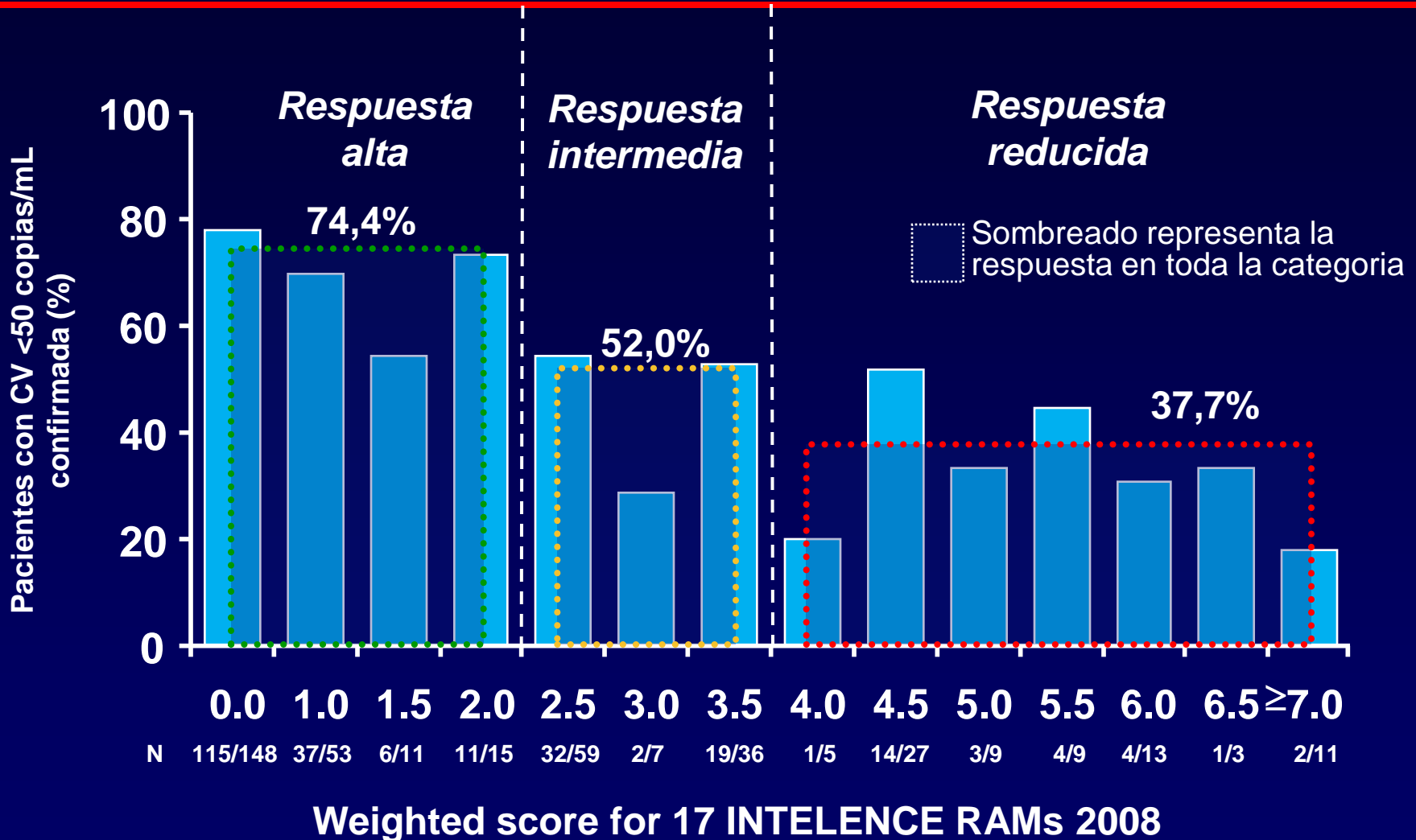


# Lista actualizada de mutaciones que confieren resistencia a la Etravirina: contribución relativa de cada mutación según respuesta al tratamiento

TTC A010  
P08173-

Mutación	Prevalencia (%) en el panel de 4.248 VIH-1 cepas clínicas	FC ETV en una subgrupo de VIH-1 aislamientos clínicos con 1 MAR ETV (n=1.619), independiente de la presencia de otras mutaciones a INTR o INNTR			ETV FC SDM	Efecto sobre FC	Peso relativo
		INTR o INNTR					
		Mediana	Q1–Q3	n			
Y181I	1.5	42.0	23.2–129.7	34	12.5	High	3
Y181V	0.9	10.4	3.9–60.6	28	17.4	High	3
K101P	2.6	22.3	5.6–42.9	65	6.2	High	2.5
L100I	8.4	6.7	2.7–17	264	1.8	Medium	2.5
Y181C	32.0	4.4	2.1–11.6	552	3.9	Medium	2.5
M230L	1.1	4.3	2.7–10.5	20	3.4	High	2.5
E138A	2.5	2.9	1.4–10.6	44	2.0	Medium	1.5
V106I	4.4	2.6	1.4–5.2	63	NA	Low	1.5
G190S	3.7	0.8	0.6–1.7	32	0.2	Low	1.5
V179F <sup>b</sup>	0.7	–	–	0	0.1	Medium	1.5
V90I	6.8	2.0	0.8–3.6	97	1.5	Low	1
V179D	2.1	1.7	1.0–4.7	33	2.6	Low	1
K101E	9.9	1.5	0.8–2.5	24	1.7	Low	1
K101H	2.2	1.1	0.6–2.8	8	1.3	Low	1
A98G	9.5	1.0	0.5–1.9	127	2.5	Low	1
V179T	0.6	0.9	0.7–1.2	2	0.8	Low	1
G190A	23.3	0.8	0.5–1.5	226	0.8	Low	1

# Lista actualizada de mutaciones que confieren resistencia a la ETV: relación entre la contribución del tipo de mutación y la respuesta virológica (CV <50 copias/mL)





Mutaciones de RT asociadas a resistencia: K70R\*, L74V\*, Y115F, F116Y, Q151M, M184V\*, **G190E**, H208Y, T215F\*, K219E\*

### Inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la RT

### Interpretación de las resistencias

zidovudina (AZT)	Resistencia
didanosina (ddI)	Resistencia
zalcitabina (ddC)	Resistencia
lamivudina (3TC)/emtricitabina (FTC)	Resistencia
estavudina (d4T)	Resistencia
abacavir (ABC)	Resistencia
tenofovir (TDF)	No hay pruebas de resistencia

### Inhibidores no nucleosídicos de la RT

### Interpretación de las resistencias

nevirapina (NVP)	Resistencia
delavirdina (DLV)	Resistencia
efavirenz (EFV)	Resistencia

Mutaciones de PR asociadas a resistencia: L10I, M46I, I54V, L63P, A71I, G73S, V82T, I84V, L90M

### Inhibidores de la proteasa

### Interpretación de las resistencias

saquinavir (SQV)	Resistencia
SQV/r **	Resistencia
indinavir (IDV)	Resistencia
IDV/r **	Resistencia
ritonavir (RTV)	Resistencia
nelfinavir (NFV)	Resistencia
amprenavir (APV)/fosamprenavir (FPV)	Resistencia
APV/r or FPV/r **	Resistencia
lopinavir + ritonavir (LPV/r)	Resistencia
atazanavir (ATV)	Resistencia
tipranavir + ritonavir (TPV/r)	<i>Possible resistencia</i>

\*\* Inhibidores de la proteasa administrados con ritonavir en dosis bajas como refuerzo farmacológico.

**¿Cuáles son las mutaciones mas relevantes que confieren resistencia a los IP?**

# IP: Mutaciones que confieren resistencia

Inhibidor de la Proteasa	Resistencia cruzada	Mutaciones propias	Número de MAR
	Mayor	Mayor	
Saquinavir	L90M G48V		2 o más
Idinavir/r	M46IL V82AFT I84V		3 o más
Nelfinavir	L90M	D30N	2 o más D30N
Fosamprenavir/r	I50V I84V		3 o más
Lopinavir/r	V32I I47VA V82AFTS		6 o más
Atazanavir/r	I84V N88S	I50L	3 o más
Tipranavir/r	L33F V82T I84V	V82L	3 o más
Darunavir/r	I50V I54ML I84V	L76V	3 o más

# IP: Mutaciones que confieren resistencia

Inhibidor de la Proteasa	Resistencia cruzada	Mutaciones propias	Número de MAR
	Mayor	Mayor	
Saquinavir	L90M G48V		2 o más
Idinavir/r	M46IL V82AFT I84V		3 o más
Nelfinavir	L90M	D30N	2 o más D30N
Fosamprenavir/r	I50V I84V		3 o más
Lopinavir/r	V32I I47VA V82AFTS		6 o más
Atazanavir/r	I84V N88S	I50L	3 o más
Tipranavir/r	L33F V82T I84V	V82L	3 o más
Darunavir/r	I50V I54ML I84V	L76V	3 o más

# Resistencia a los IP: conceptos generales

- Algunos IP seleccionan mutaciones con resistencia cruzada limitada a otros IP
  - NFV: D30N
  - ATV: I50L
  - FPV: I50V (↓ susceptibilidad al LPV y DRV si otras MAR IP están presentes)
- Respuesta conservada a otros IP potenciados con RTV (LPV/r, FPV/r, SQV/r, DRV/r, TPV/r)
- Algunos IP seleccionan MAR mas extendida
  - L90M también seleccionada por NFV, especialmente del subtipo C

# Resistencia a los IP: conceptos generales

- Mutaciones múltiples a los IP afectarán a todos los IP aprobados
  - IP mutaciones mayores: M46I/L, V82A/F/T/S, I84V/A/C, L90M
  - Algunas mutaciones menores: L10F/I/R/V, V32I, I54V/M/L
- Aumento de número → aumento de la resistencia, especialmente si otras MAR están presentes
- En presencia de número elevado de MAR IP en el genotipo, elegir el nuevo tratamiento según el fenotipo

# Ausencia de mutaciones al fallo al cuando se usan IP potenciados

Pacientes sin tratamiento previo con IP				
Estudio (n)	Duración (Semanas)	Nro. de genotipos	Mutaciones IP mayores	M184V
<b>Lopinavir/ritonavir</b>				
Estudio 863 (326)	108	51	0	37%
Estudio 720 (100)	360	17	0	18%
Estudio 418 (190)	96	15	0	20%
ACTG5142 (253)	96	52	0	13%
Estudio KLEAN (444)	48	21	0	19%
<b>Fosamprenavir + ritonavir</b>				
Ensayo SOLO (322)	48	32	0	13%
Estudio KLEAN (434)	48	14	0	21%
Estudio ALERT (53)	24	2	2 (1 basal)	50%
<b>Atazanavir + ritonavir</b>				
Estudio ALERT (53)	24	1	0	0%
Estudio 089 (95)	96	3	1(I50L)	33%

# Algoritmo genotípico clínico: “Score” mutaciones TPV: Estudios RESIST

- Análisis uni y multi-variado de estudios de fase 2 y 3 identificaron mutaciones asociadas con susceptibilidad o respuesta virológica reducida al TPV
- **21** mutaciones en 16 locus aminoácidos:
  - 10V 13V 20M / R 33F 35G 36I 43T 46L 47V  
**54A** M / V 58E 69K 74P **82L** / T 83D **84V** (L90)

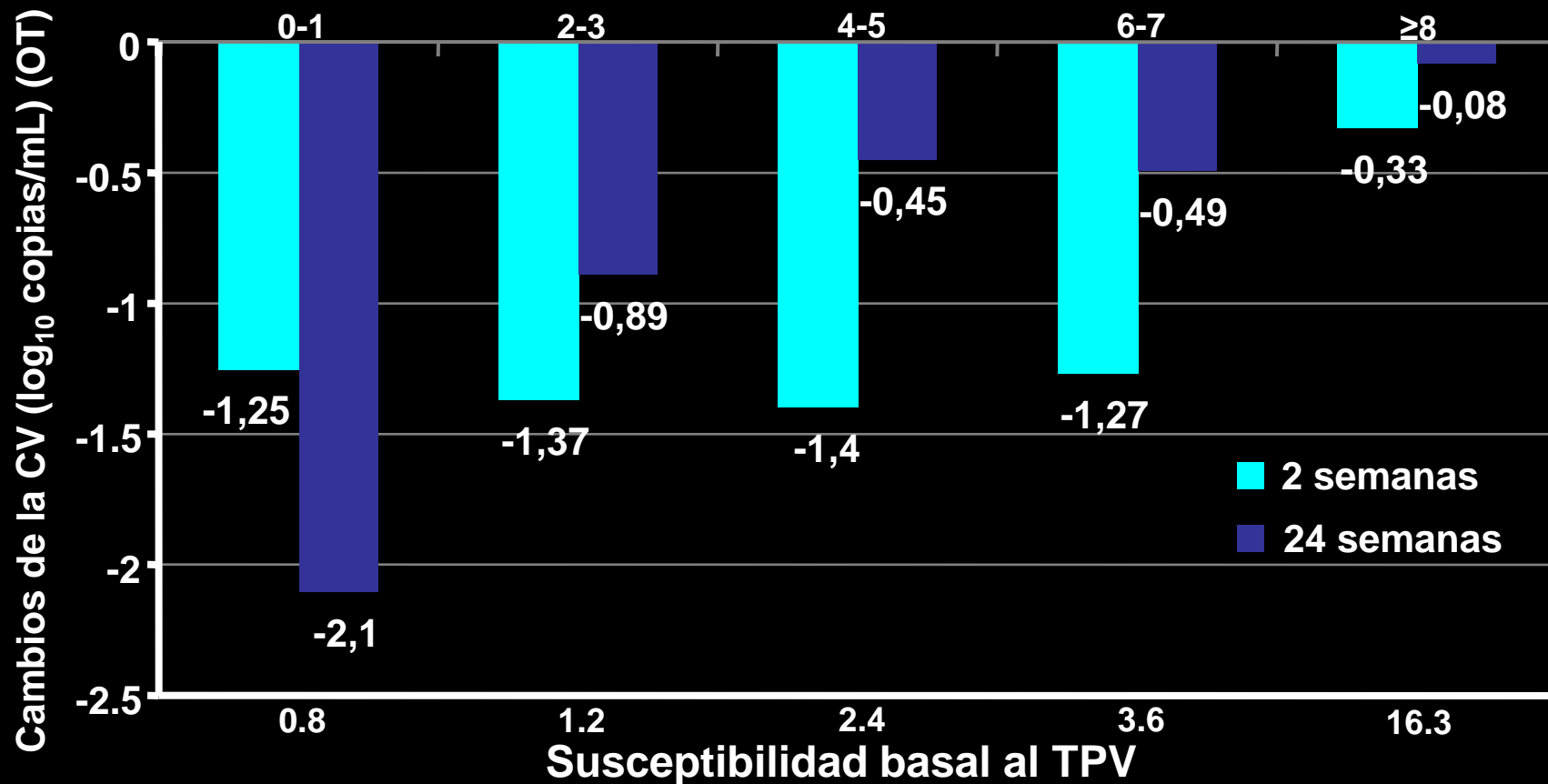
TPV/r

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 <b>82</b> 83 <b>84</b>	90
V V MR	F G I T L V	AMV E	K	P LT D V	M



# Respuesta al tratamiento según 21 mutaciones al tipranavir

Número de mutaciones basales (TPV lista\*)



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

# Mutaciones del Darunavir/r

- $\geq 3$  mutaciones basales se asocian con menor respuesta (5-6 mutaciones con 67% caída de  $1 \log_{10}$ )
- 11 mutaciones en 10 locus
  - 11I 32I 33F 47V 50V 54M / L **74P** 76V **84V** 89V

Darunavir/ ritonavir	V	V	L	I	I	I	G	L	I	L
	11	32	33	47	<b>50</b>	<b>54</b>	74	<b>76</b>	<b>84</b>	89
	I	I	F	V	V	ML	P	V	V	V

Aumento estimado FC	< 2	2 a 3	3 a 4	> 4
Mutaciones	V11I I54L G74P L89V	V32I L33F I47V	I54V L76V I84V	I50V

# Mutaciones del Darunavir/r

Los patrones de susceptibilidad *in vitro* del DRV y APV son similares, pero los “cut-off” para el DRV son más altos  
**50V 84V 54M / L / V / T / A 32I 47V 82A / T / F / S 90M**

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

	V	V L	I	I	I	G L	I	L
Darunavir/ ritonavir	11	32 33	47	<b>50</b>	<b>54</b>	73 <b>76</b>	<b>84</b>	89
	I	I F	V	V	ML	S V	V	V

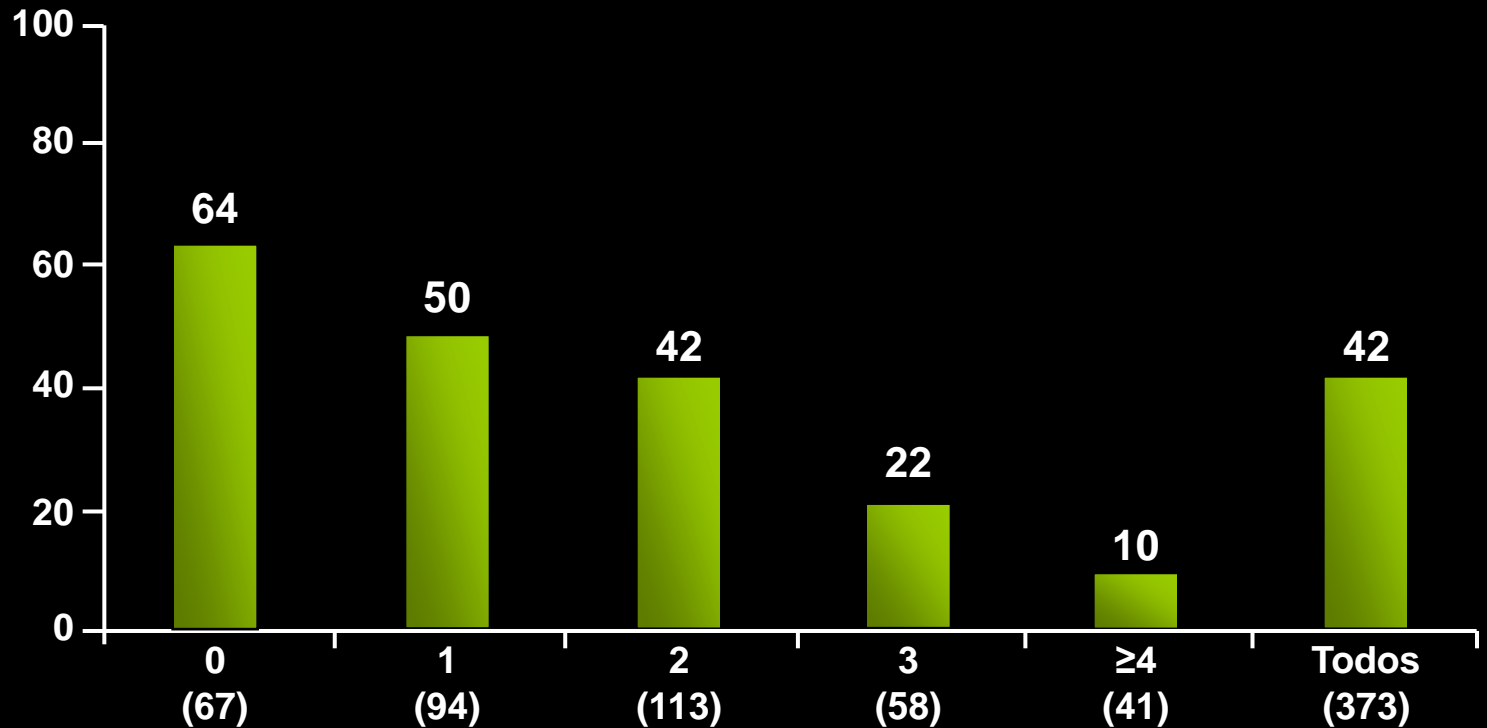
Neil Parkin et al. CROI 2007

- 305 cepas parcialmente sensibles al APV:  
100% sensibles al darunavir
- 301 cepas resistentes al APV:  
11% susceptibles al DRV

# Respuesta virológica según el número de mutaciones asociadas al DRV

V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G74P, L76V, I84V, L89V

Pacientes con CV <50 copias/mL semana 24 (%)



IAS-USA mutaciones IP

7

8

8

9

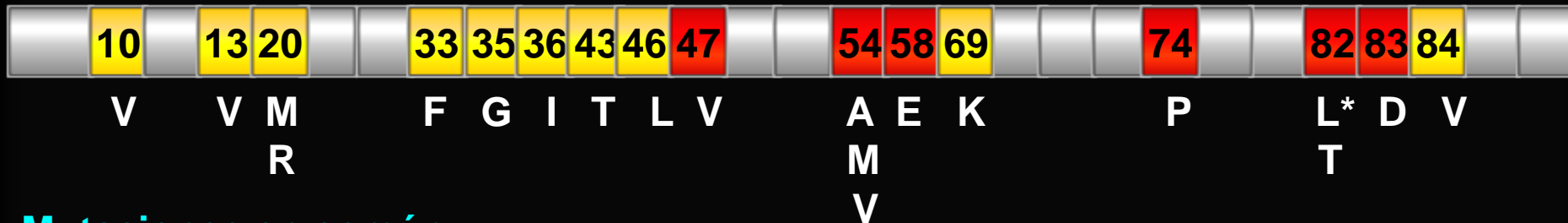
10

8

Número de mutaciones al DRV  
(Número de pacientes)

# Perfil de resistencia del tipranavir y darunavir

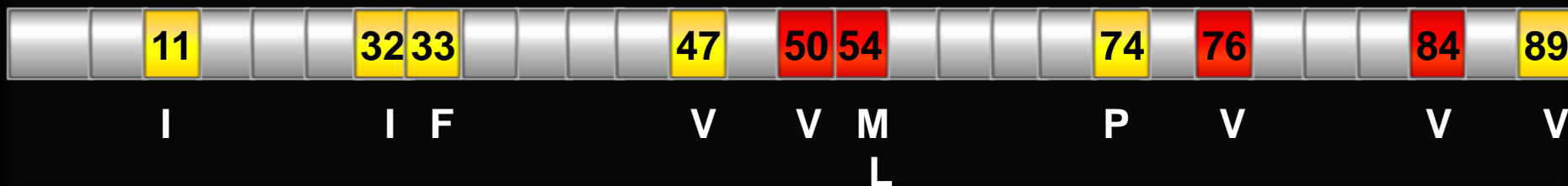
## Tipranavir



## Mutaciones en común



## Darunavir



\* Menos frecuentes en la practica clínica que la 82A 82F

# Efecto combinado de la mutaciones que confieren resistencia a ETR y DRV sobre la respuesta virológica (<50 copias/mL)

Respuesta virológica: > 61% 40-61% < 40%

MAR DRV	MAR ETV				
	0	1	2	3	>3
0	77.8% (7/9)	66.7% (8/12)	100% (3/3)	66.7% (2/3)	0.0% (0/1)
1	81.8% (36/44)	71.1% (27/38)	92.9% (13/14)	57.1% (4/7)	40.0% (2/5)
2	73.2% (30/41)	75.0% (18/24)	56.3% (9/16)	28.6% (2/7)	16.7% (1/6)
3	77.5% (31/40)	50.0% (12/24)	45.0% (9/20)	60.0% (3/5)	30.0% (3/10)
>3	63.0% (17/27)	34.8% (8/23)	27.3% (3/11)	27.3% (3/11)	0.0% (0/5)

Mutaciones de RT asociadas a resistencia: K70R\*, L74V\*, Y115F, F116Y, Q151M, M184V\*, G190E, H208Y, T215F\*, K219E\*

**MAR ETV = 0**

**Inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la RT**

**Interpretación de las resistencias**

zidovudina (AZT)	Resistencia
didanosina (ddI)	Resistencia
zalcitabina (ddC)	Resistencia
lamivudina (3TC)/emtricitabina (FTC)	Resistencia
estavudina (d4T)	Resistencia
abacavir (ABC)	Resistencia
tenofovir (TDF)	No hay pruebas de resistencia

**Inhibidores no nucleosídicos de la RT**

**Interpretación de las resistencias**

nevirapina (NVP)	Resistencia
delavirdina (DLV)	Resistencia
efavirenz (EFV)	Resistencia

Mutaciones de PR asociadas a resistencia: L10I, M46I, I54V, L63P, A71I, G73S, V82T, I84V, L90M

**MAR DRV = I84V**

**MAR TPV = I54V, V82T, I84V**

**Inhibidores de la proteasa**

**Interpretación de las resistencias**

saquinavir (SQV)	Resistencia
SQV/r **	Resistencia
indinavir (IDV)	Resistencia
IDV/r **	Resistencia
ritonavir (RTV)	Resistencia
nelfinavir (NFV)	Resistencia
amprenavir (APV)/fosamprenavir (FPV)	Resistencia
APV/r or FPV/r **	Resistencia
lopinavir + ritonavir (LPV/r)	Resistencia
atazanavir (ATV)	Resistencia
tipranavir + ritonavir (TPV/r)	<i>Possible resistencia</i>

\*\* Inhibidores de la proteasa administrados con ritonavir en dosis bajas como refuerzo farmacológico.

# Troptotype Result

R5

D/M

X4

Virus uses CCR5 co-receptors to enter the CD4+ cell.

R5

Activity of  
CCR5 antagonist  
anticipated?

 YES

 NO

## WHAT IS TROFILE™?

Trofile is a CLIA-validated\*, cell-based approach to determine an individual's HIV co-receptor tropism (or "tropotype™"). Co-receptor tropism is defined as an interaction of a virus with a specific co-receptor on the target cell. To gain entry to the CD4+ cell (host), HIV must bind to the cell surface CD4 receptor and to one of two chemokine co-receptors (CCR5 or CXCR4) also present on the cell surface.

## TROFILE VIRAL CLASSIFICATION

**CCR5 (R5) Virus** = Virus uses CCR5 chemokine co-receptor to enter the CD4+ cell.

**DUAL/MIXED (D/M) Virus** = Dual-tropic viruses can use either the CXCR4 or CCR5 co-receptors to enter the CD4+ cell. Mixed-tropic is a mixed population of both CCR5 and CXCR4 tropic viruses.

**CXCR4 (X4) Virus** = Virus uses CXCR4 chemokine co-receptor to enter the CD4+ cell.

**Non-reportable** = Your patient's tropotype could not be determined by the Trofile assay. Common causes of failure of the assay are viral load <1,000 copies/mL, reduced viral fitness, or compromised sample collection/handling.

## CO-RECEPTOR ANTAGONISTS

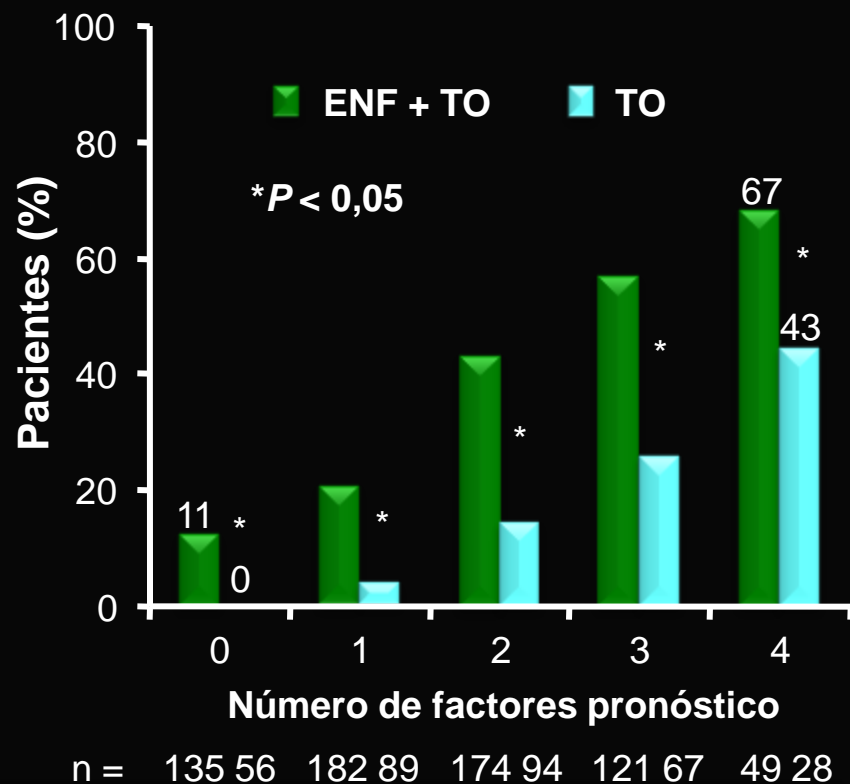
A new class of drugs – co-receptor antagonists – provides a novel mechanism to inhibit the HIV viral replication cycle. These drugs work by binding to a specific chemokine receptor (CCR5 or CXCR4) and block the viruses ability to bind these co-receptors and initiate its entry into the host cell. Trofile can help determine whether a CCR5 antagonist or a CXCR4 antagonist may be an appropriate drug for your patient. Several clinical trials on CCR5 antagonists have demonstrated the positive and negative predictive value of Trofile in clinical settings.



# Estudios TORO: Predictores de CV < 400 copias/mL

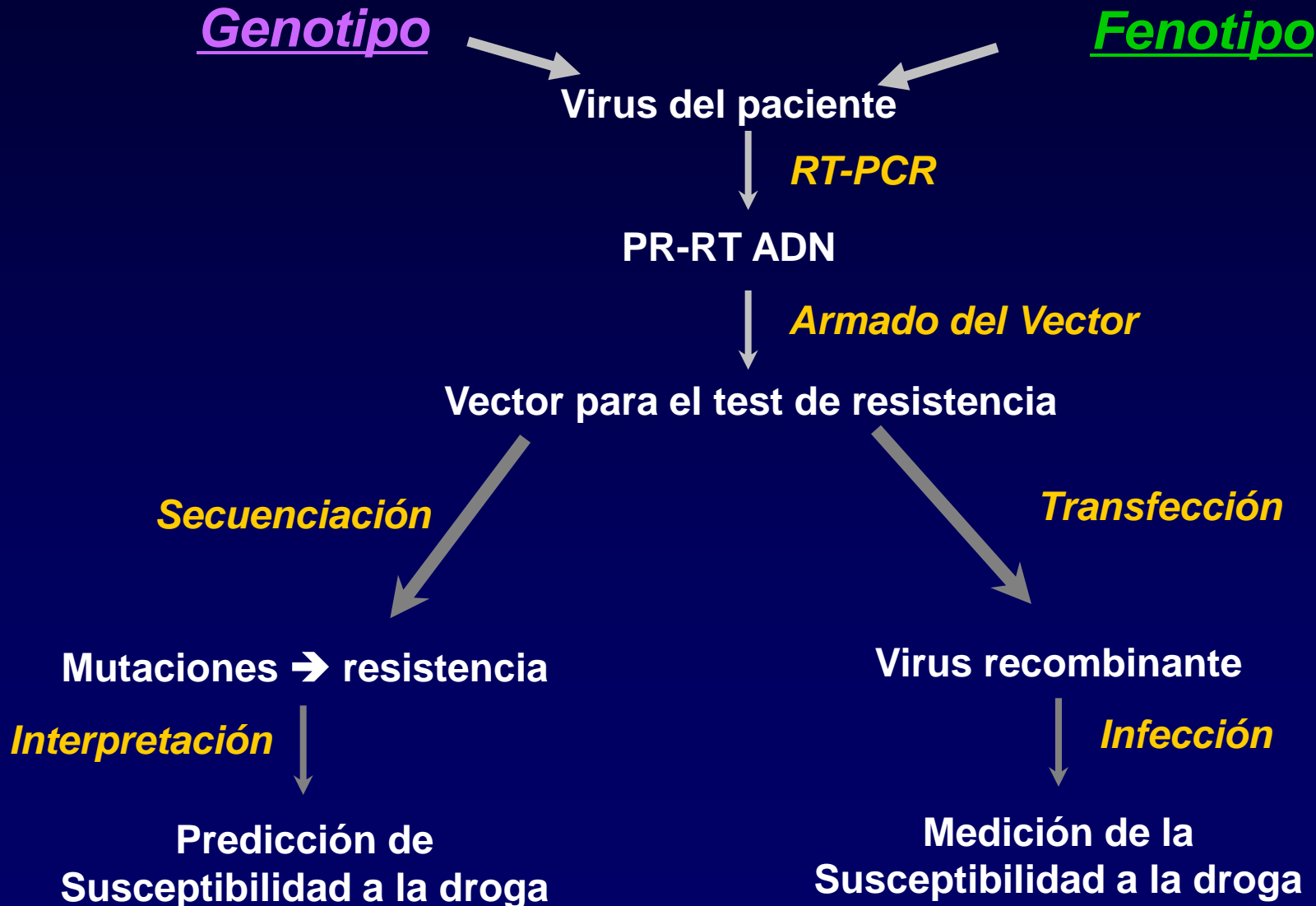
Factor basal	OR	P
CD4 > 100 células/mm <sup>3</sup>	2,4	< ,0001
RNA < 100.000 c/mL	1,8	< ,0032
≤ 10 ARV previos	2,4	< ,0001
≥ 2 ARV activos base	2,3	< ,0001

% pacientes con CV < 400 copias/mL según número de factores pronóstico positivo – modelo simplificado



**¿Qué pedimos para evaluar la  
resistencia del VIH a los  
antrirretrovirales?  
¿Genotipo o fenotipo?**

# Estudios de Resistencia



# Genotipo

- ¿Qué nos informa?

Drug		GENESEQ™		ASSESSMENT*		Comments
NRTI	Generic Name	Brand Name	Drug Resistance Associated Mutations Detected	Drug		
	Abacavir	Ziagen	M184V	ABC	Sensitive	
	Didanosine	Videx	M184V	ddl	Sensitive	
	Emtricitabine	Emtriva	M184V	FTC	Reduced Susc.	
	Lamivudine	Epivir	M184V	3TC	Reduced Susc.	
	Stavudine	Zerit	None	d4T	Sensitive	
	Tenofovir	Viread	None	TFV	Sensitive	
	Zidovudine	Retrovir	None	ZDV	Sensitive	

- ¿Cuándo lo pedimos?

## SUMMARY OF MUTATIONS OBSERVED

RT V35M/T, T39K, K43K/E, R83K, Q102K, D123E, C162S, D177D/N, **M184V**, I202V, Q207G/R, R211K, D250E, A272P, V276A, T286A, A288S, V293I, E297K  
 PR K20K/T, E35D, M36I, N37D, R41K, D60E, I62V, L63P, I64V, L90M, I93L

- Primer fallo
- No historia de resistencia compleja

# Fenotipo

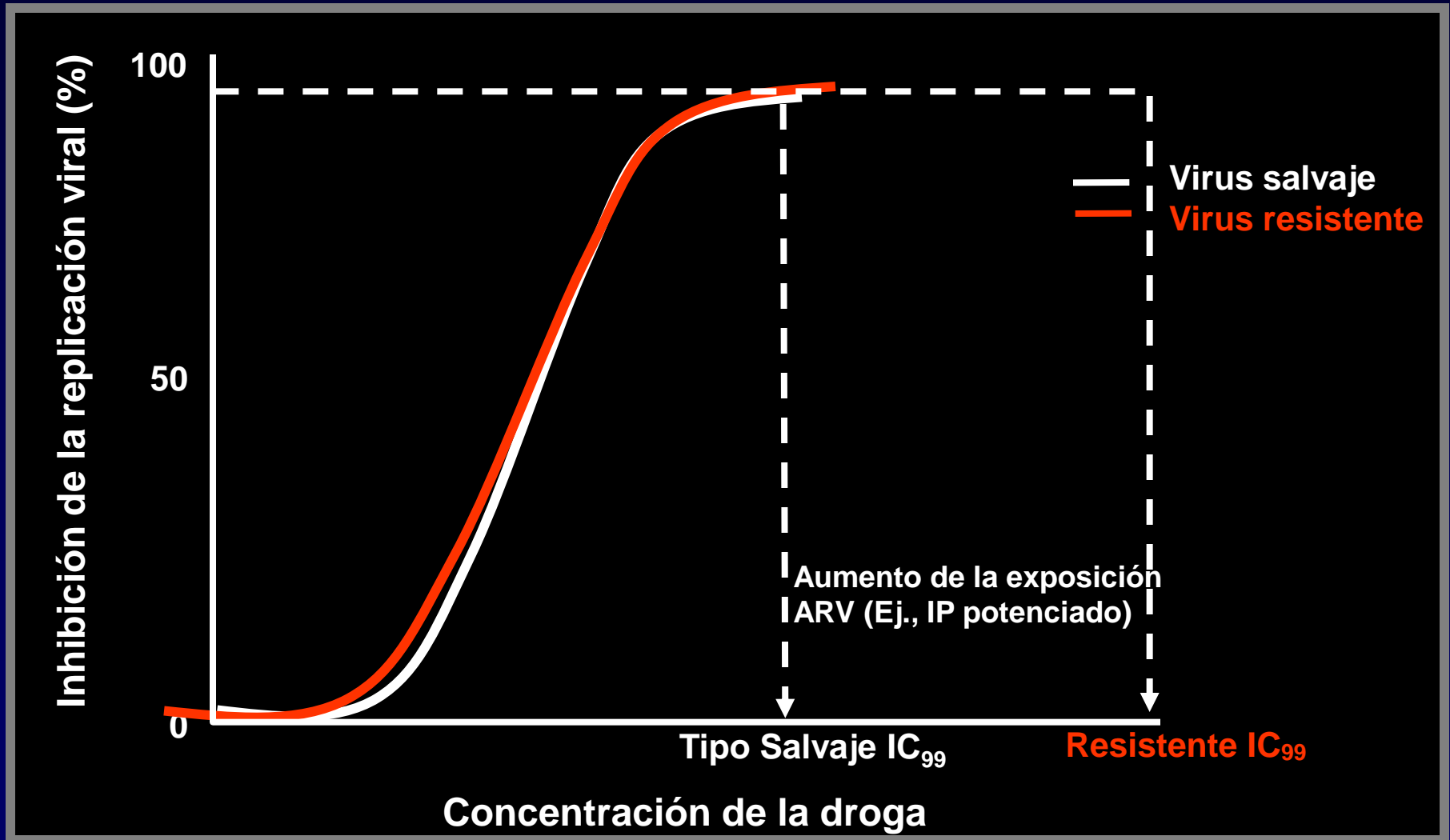
- ¿Qué nos informa?
  - Diferencia de sensibilidad del virus en referencia a cepa patrón
  - Probabilidad de respuesta total, parcial o ausente
- ¿Cuándo lo pedimos?
  - Alto nivel de resistencia en el genotipo
  - Resultados genotípicos complejos

**SUMMARY REPORT**

DRUGS		FOLD CHANGE <sup>1</sup>	CUT-OFF <sup>2</sup>		RESISTANCE ANALYSIS <sup>3</sup>	CLINICAL NOTES (Link to full details)	
NRTI / NtRTI mutations: 35M, 41L, 44D, 67N, 75M, 118I, 196E, 210W, 211K, 214F, 215Y, 386I							
NRTI/NtRTI	Felvovir®	Zidovudine	38.7	1.2	9.6	MINIMAL RESPONSE	
	Epivir®	Lamivudine	4.4	1.0	3.4	MINIMAL RESPONSE	
	Videx®	Didanosine	1.3	0.9	2.6	REDUCED RESPONSE	
	Zerit®	Stavudine	1.7	0.9	2.0	REDUCED RESPONSE	
	Ziagen®	Abacavir	2.2	0.8	1.9	MINIMAL RESPONSE	
	Emtriva®	Emtricitabine	6.1		3.5	RESISTANT	
Viread®	Tenofovir DF	4.7	0.9	2.1	MINIMAL RESPONSE		
NNRTI mutations: 103N, 135T							
NNRTI	Viramune®	Nevirapine	59.1		5.3	RESISTANT	
	Sustiva® / Stocrin®	Efavirenz	56.4		3.4	RESISTANT	
PI mutations: 10F, 13V, 20T, 32I, 33F, 36I, 43T, 46I, 54V, 74P, 82F, 85wt/V, 89M							
PI	Crixivan®	Indinavir	14.3	0.9	4.5	MINIMAL RESPONSE	
	Crixivan®; boosted	Indinavir/r	14.3	10.6	48.1	REDUCED RESPONSE	
	Viracept®	Nelfinavir	53.0	1.3	7.3	MINIMAL RESPONSE	
	Invirase®; boosted	Saquinavir/r	1.9	7.1	26.5	MAXIMAL RESPONSE	
	Agenerase®	Amprenavir	39.1	0.9	2.0	MINIMAL RESPONSE	
	Agenerase®; boosted	Amprenavir/r	39.1	1.2 <sup>a</sup>	9.6 <sup>a</sup>	MINIMAL RESPONSE	
	Lexiva®; Yelzira®	Fosamprenavir	39.1		2.2	RESISTANT	Note 1
	Kaletra®	Lopinavir/r	39.0	9.7	56.1	REDUCED RESPONSE	
	Royataz®	Atazanavir	11.3		2.4	RESISTANT	Note 1
	Aphivis®; boosted	Tipranavir/r	5.1	1.2	5.4	REDUCED RESPONSE	Note 2
Prezista®; boosted	Darunavir/r	50.2	1.4	96.9	REDUCED RESPONSE	Note 3	

# ¿Qué es la resistencia fenotípica?

## Concentración de la droga vs. replicación viral



# Ejemplo de “Cutoff” clínicos

