

Nuevas dianas terapéuticas en la infección por el VIH. Farmacogenética del tratamiento antirretroviral

¿Cómo se trata al paciente con multirresistencias?

José Antonio Iribarren  
Enfermedades Infecciosas  
Hospital Donostia

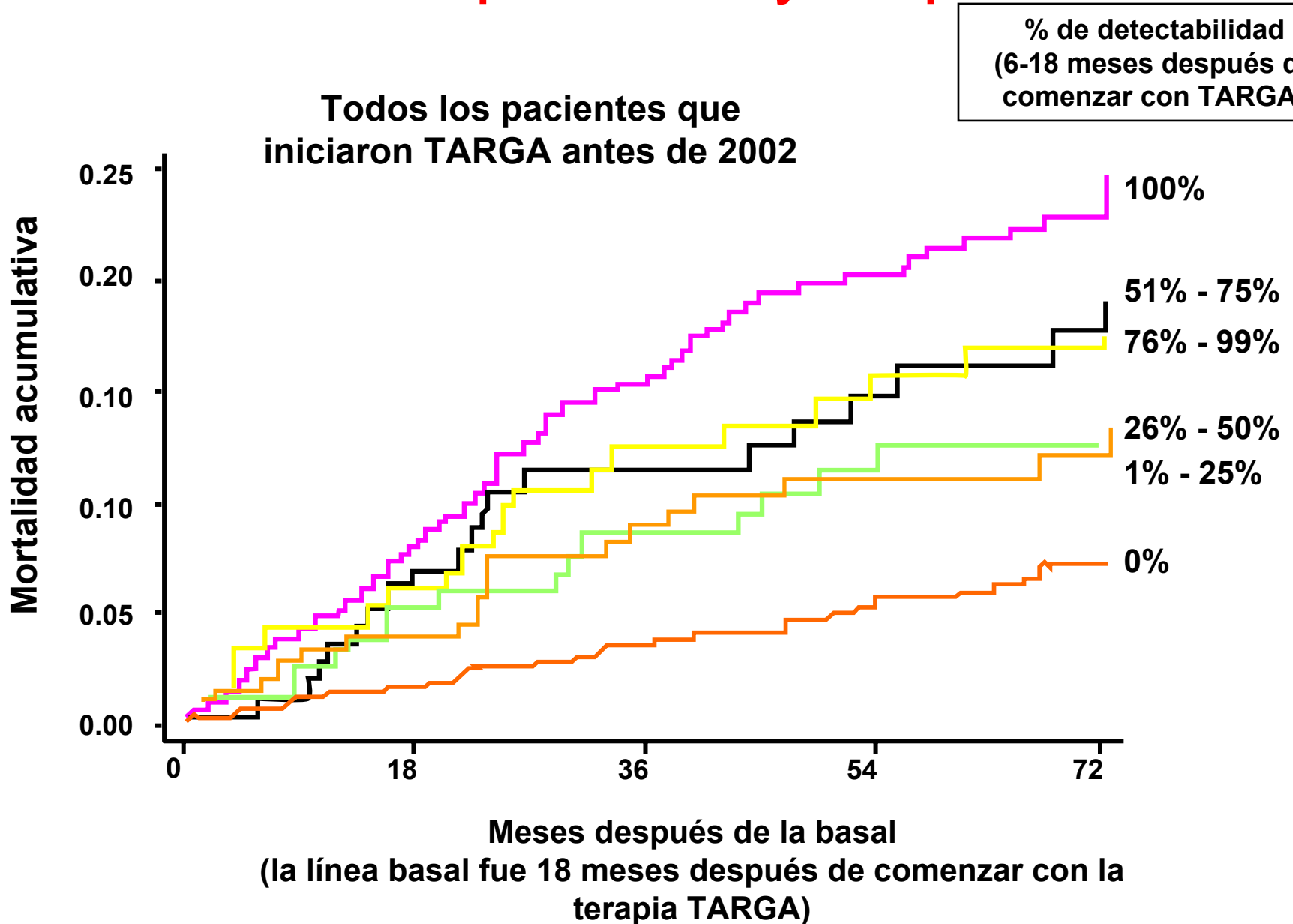
**Mesa Redonda 1: “Situación actual de la infección por VIH”**

*XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna/VIII Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Comunidad Valenciana; Valencia, 18-21 noviembre de 2009*

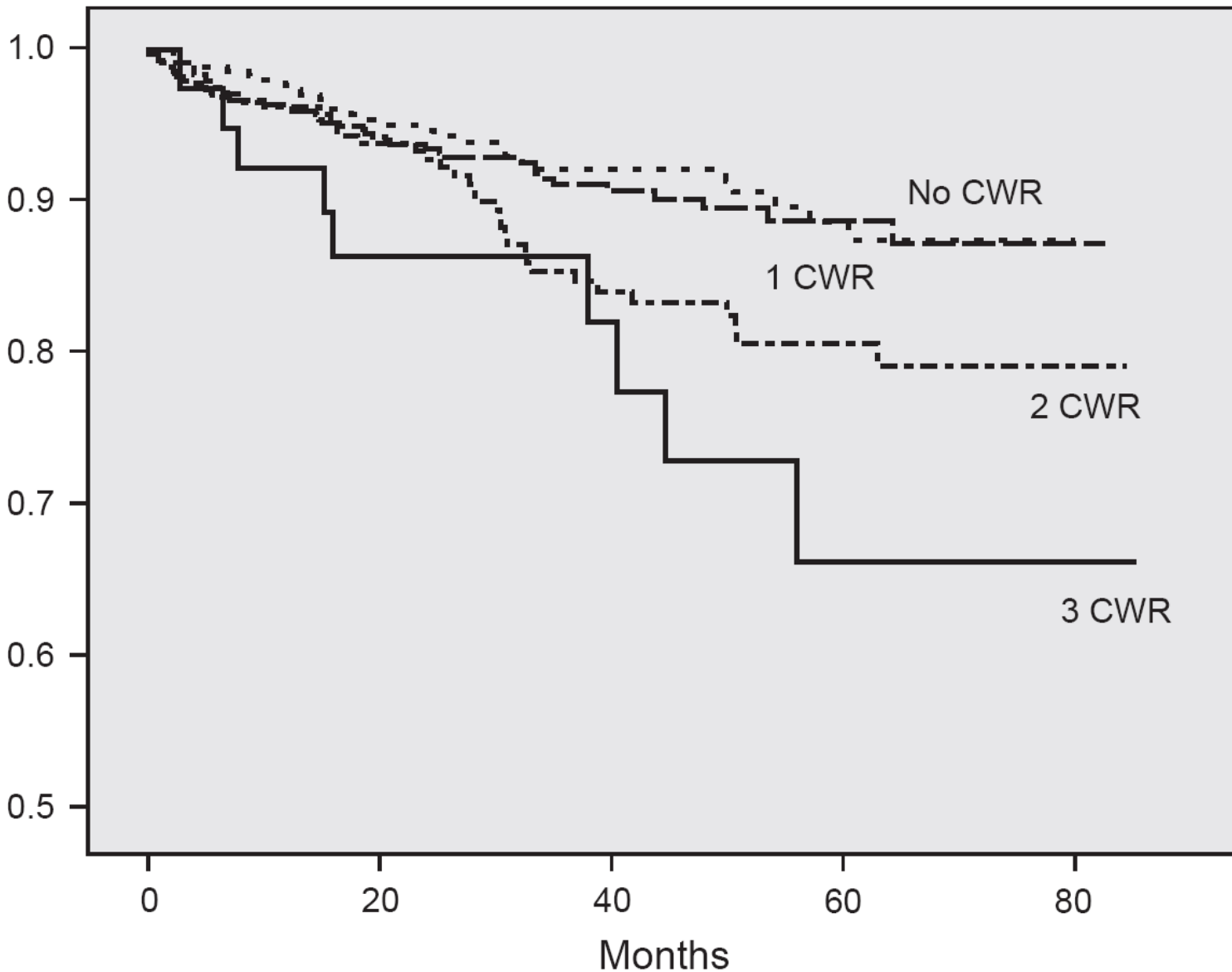
# Guión

- Fracaso y resistencias; mortalidad
- Definición, incidencia
- Ensayos con nuevos fármacos
- Principios en el tratamiento de rescate
  - Causas de fracaso
  - Principios
  - Elección de fármacos
  - N° de fármacos
- Algunas experiencias
- ¿Y en fracaso del rescate?
- Costo
- Conclusiones

# Relación entre la supresión viral y la supervivencia



# Supervivencia en función de resistencias



1392  
pacientes en  
fracaso, con  
estudio de  
resistencias  
entre 1999 y  
junio 2005,  
seguidos  
hasta mayo  
de 2006



# Resistencias y mortalidad-cohorta EuroSida

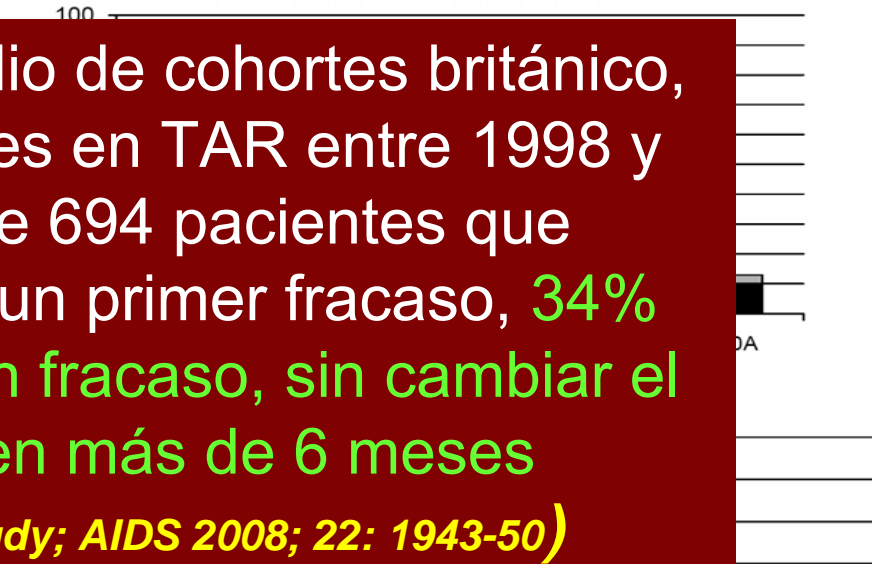
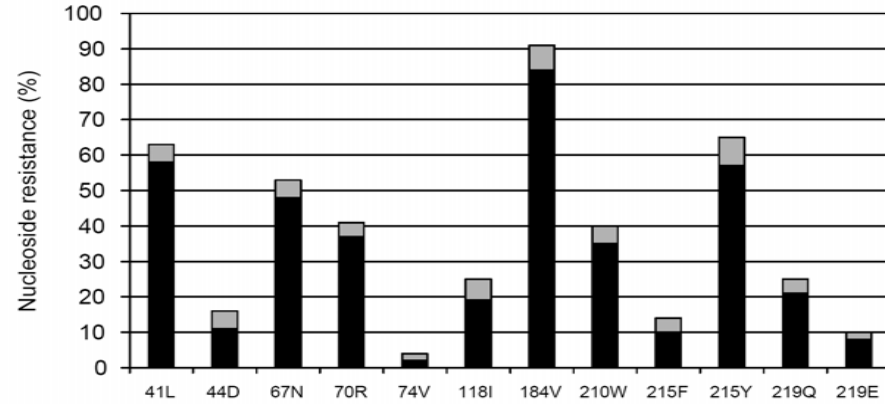
- 8.229 pacientes de la cohorte EuroSida incluidos con 2 ó más años de seguimiento desde el inicio del TARGA
- Incidencia de Sida o muerte: 3,6%/personas/año

Definición de resistencia	HR ajustado ( IC 95%)	<i>p</i>
Mutaciones		
• ≥1 mutación a ITIN	1.52 (1.14-2.03)	.004
• ≥1 mutación a ITINN	1.95 (1.28-2.95)	.002
• ≥1 mutación a IP (mayores y menores)	1.50 (1.14-1.97)	.004
• ≥1 mutación a IP (sólo mayores)	1.79 (1.28-2.50)	.0007
Resistencia acumulada a varias familias (contando también las mutaciones menores a IP)		
• Fracaso virológico sin resistencia	1.32 (0.57-3.06)	.52
• Resistencia a una familia	1.03 (0.65-1.63)	.90
• Resistencia dos familias	1.55 (1.15-2.08)	.004
• Resistencia a tres familias	1.80 (1.20-2.70)	.005

110 pacientes de EuroSida  
 en fracaso de tratamiento  
 (mediana 11 meses)

Seguidos durante 6  
 +1,96 mutaciones  
 -1,25 fármacos act

En un estudio de cohortes británico,  
 de pacientes en TAR entre 1998 y  
 2005, de 694 pacientes que  
 presentan un primer fracaso, **34%**  
**siguieron en fracaso, sin cambiar el**  
**régimen más de 6 meses**  
*(CHIC study; AIDS 2008; 22: 1943-50)*



# Guión

- Fracaso y resistencias; mortalidad
- Definición, incidencia
- Ensayos con nuevos fármacos
- Principios en el tratamiento de rescate
  - Causas de fracaso
  - Principios
  - Elección de fármacos
  - N° de fármacos
- Algunas experiencias
- ¿Y en fracaso del rescate?
- Costo
- Conclusiones

# Definición de fracaso

- **Fracaso virológico<sup>1</sup>**

- CV detectable a las 24 semanas de iniciado el TAR
- Si tras alcanzar CV<50 copias/ml, ésta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas

- **Fracaso avanzado<sup>1</sup>**

- Fracaso de al menos dos líneas de TAR

- **Multifracaso??**

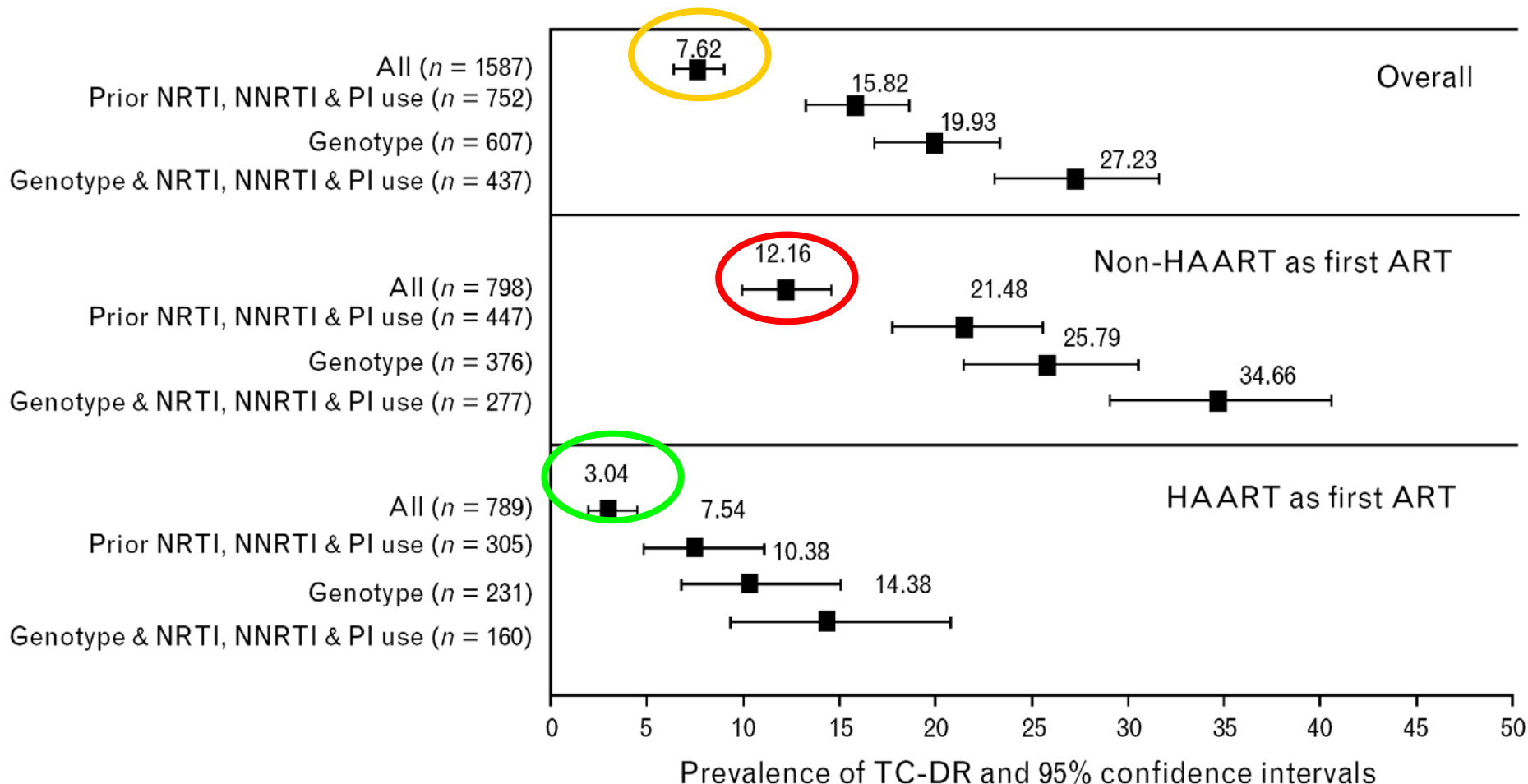
- Fracaso a varias líneas: compromiso, en mayor o menor grado, de las tres familias clásicas (habitualmente “quemados” ITINN 1ª línea, varias TAMS y fracaso a régimen con inhibidor de proteasa previo)



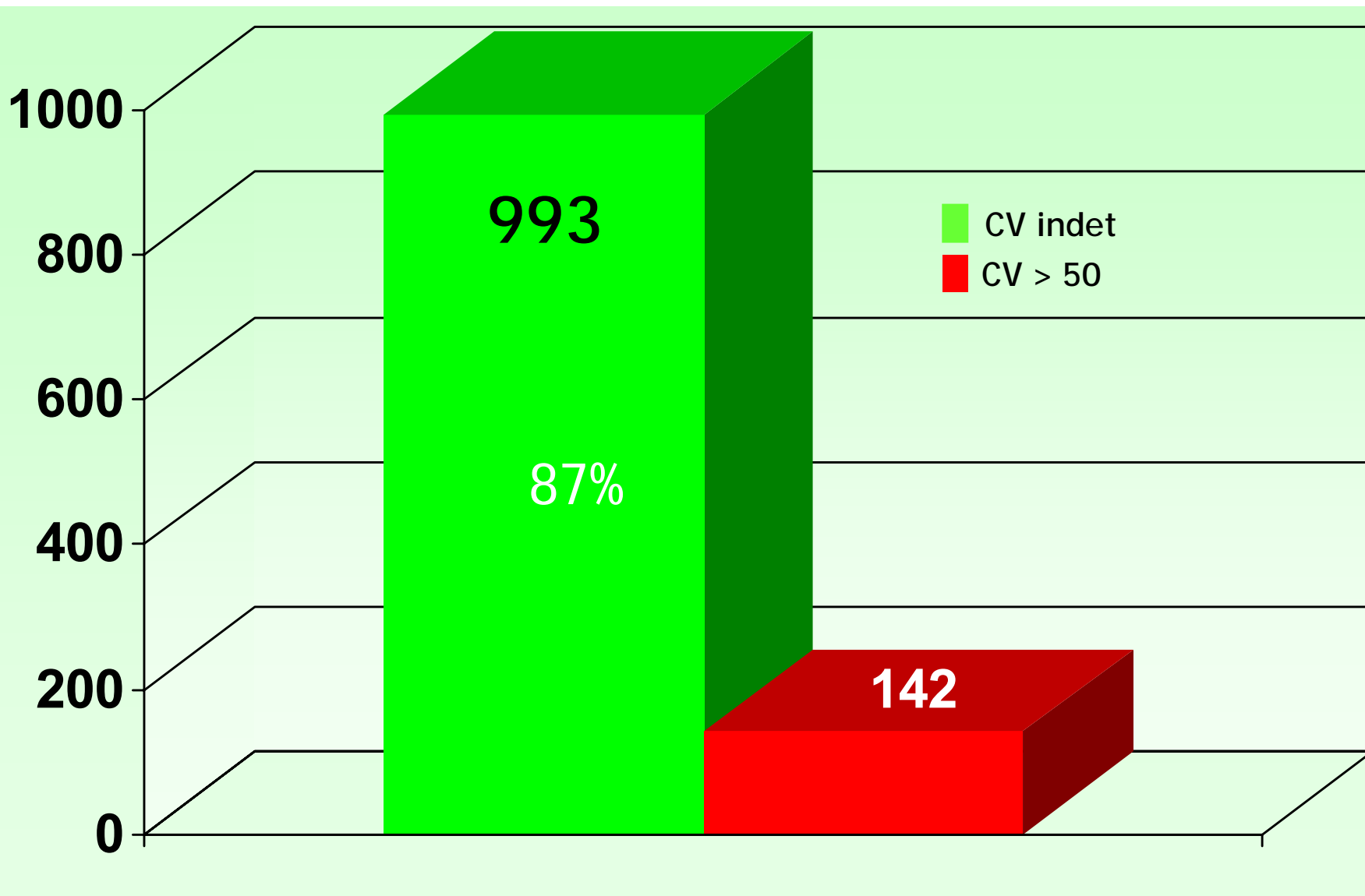
# Estudio observacional, cohorte de Carolina del Norte, iniciado en 2000, incluyendo los pacientes que ya estaban en seguimiento y todos los que van “entrando”

Mediana se seguimiento: 4 años

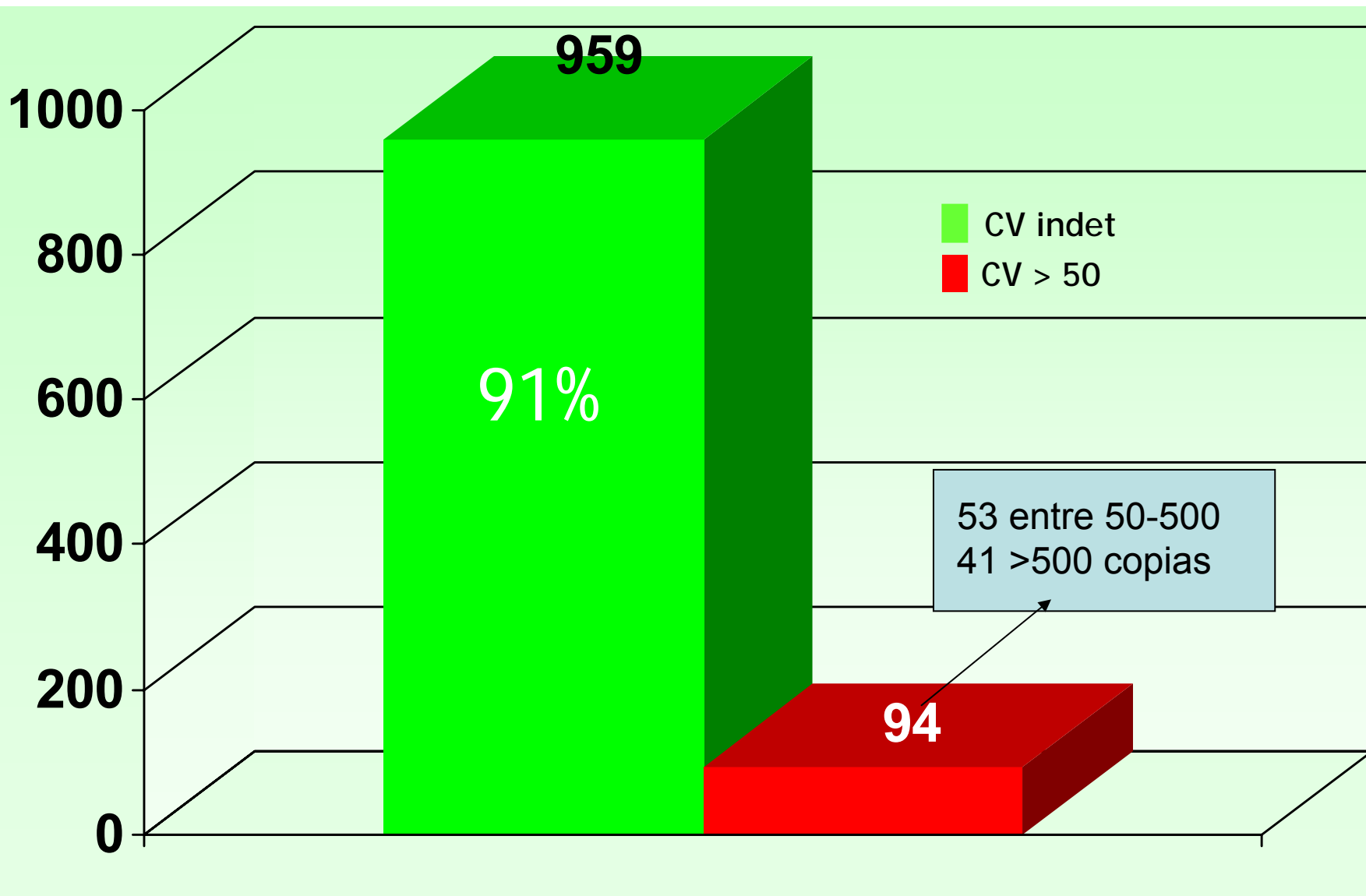
Medida de análisis: Resistencia a tres familias



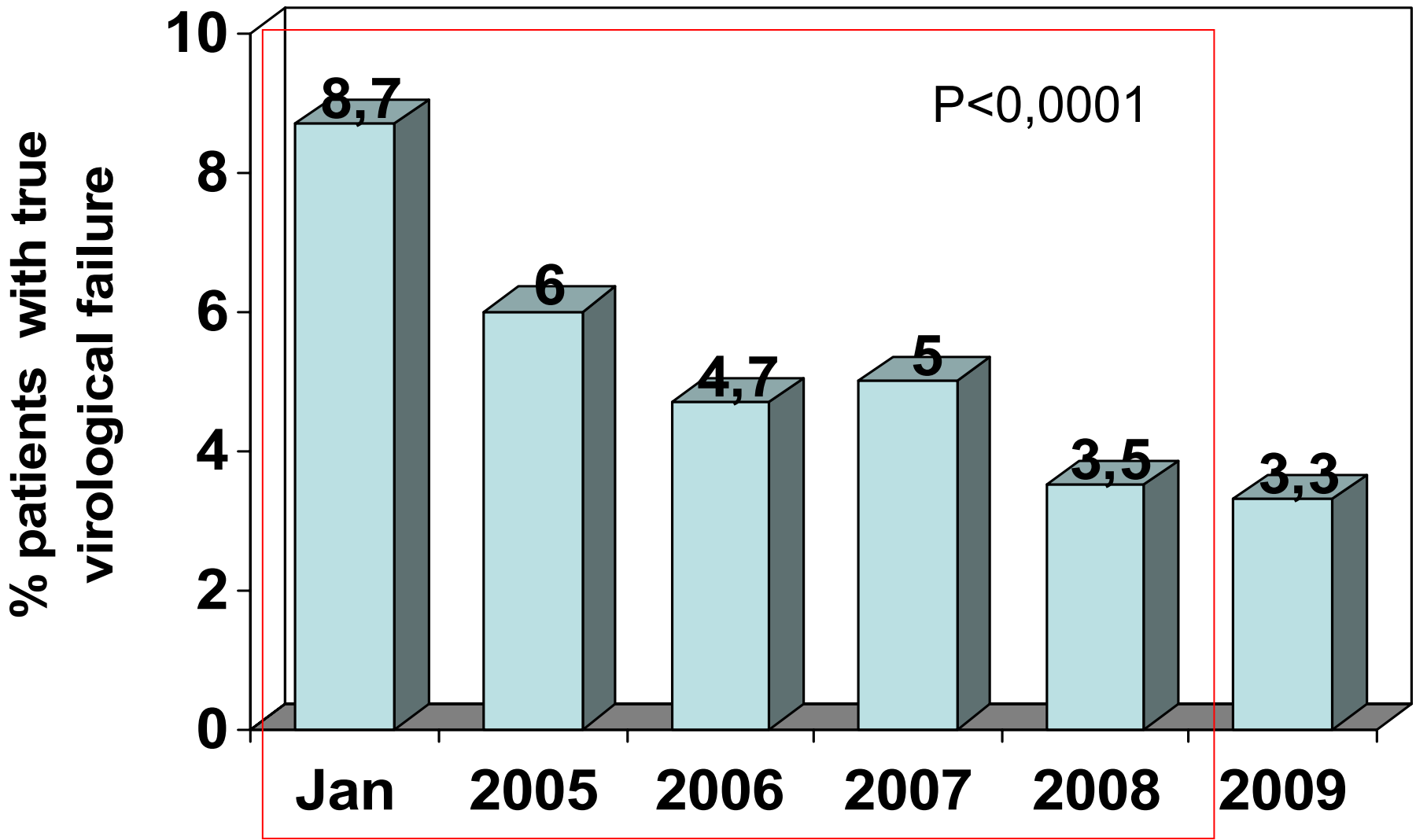
# Situación virológica de todos los pacientes en TAR (n=1136, CV indetectable vs detectable)



# Situación virológica de los pacientes con TAR>9 meses (n=1053)



**Figure 5. Proportion of patients with “true virological failure” (> 9 months in HAART; > 1000 copies/ml)**



Patient number	Year	Mutations in TI	Mutations in protease	Last VL (copies/ml)
1	2000	-	-	<40
2	2002	74V	63P	1.826 (not adherence)
3	2003	41L, 210W, 215Y, 108I, 103N, 184V, 75L,	10V, 36I, 46L, 53L, 54V, 82A, 20R, 33I, 63V	213 (suboptimal therapy with TZV & TDF)
4	2003	184V	36I, 93I	124.080 (no treatment)
5	2003	41L, 67N, 70R, 215Y, 100I, 103N, 74V, 210W, 215C, 219Q	10I, 20I, 46I, 54V, 63P, 71V, 82A, 90M, 36I	<40 (pregnancy)
6	2004	67N, 70R, 215F, 219Q, 69D, 74V, 100I, 103N, 41L, 184V, 74I	10I, 20I, 36I, 54V, 63P, 71I, 82A, 90M, 58E	102 (Second month of salvage therapy)
7	2005	67N, 70R, 219Q, 103N, 108I	20R, 77L, 82A	3.807 (no treatment)
8	2006	-	-	<40
9	2006	41L, 210W, 215Y, 74V, 184V	10I, 20I, 32I, 36I, 46L, 63P, 71T, 82A, 90M	<40
10	2007	41L, 210W, 215Y, 184V	10I, 20I, 36I, 54V, 63P, 71V, 77L, 82A, 90M	<40
11	2007	41L, 210W, 215Y, 74V, 184V, 108I, 181C, 227L, 230K	10I, 11I, 24I, 33F, 36L, 43T, 46L, 54V, 63P, 82A, 83D	737(suboptimal therapy with TZV & TDF)

# Guión

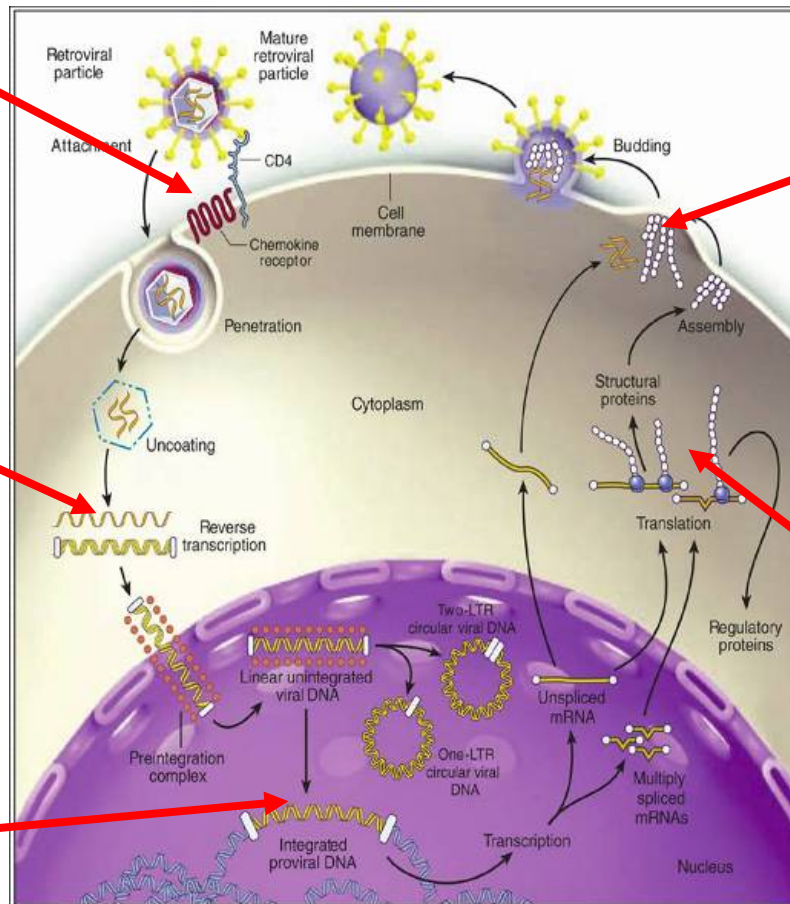
- Fracaso y resistencias; mortalidad
- Definición, incidencia
- Ensayos con nuevos fármacos
- Principios en el tratamiento de rescate
  - Causas de fracaso
  - Principios
  - Elección de fármacos
  - N° de fármacos
- Algunas experiencias
- ¿Y en fracaso del rescate?
- Costo
- Conclusiones



**Inhibidores de la entrada**  
**ENF MRV**  
**VCV**

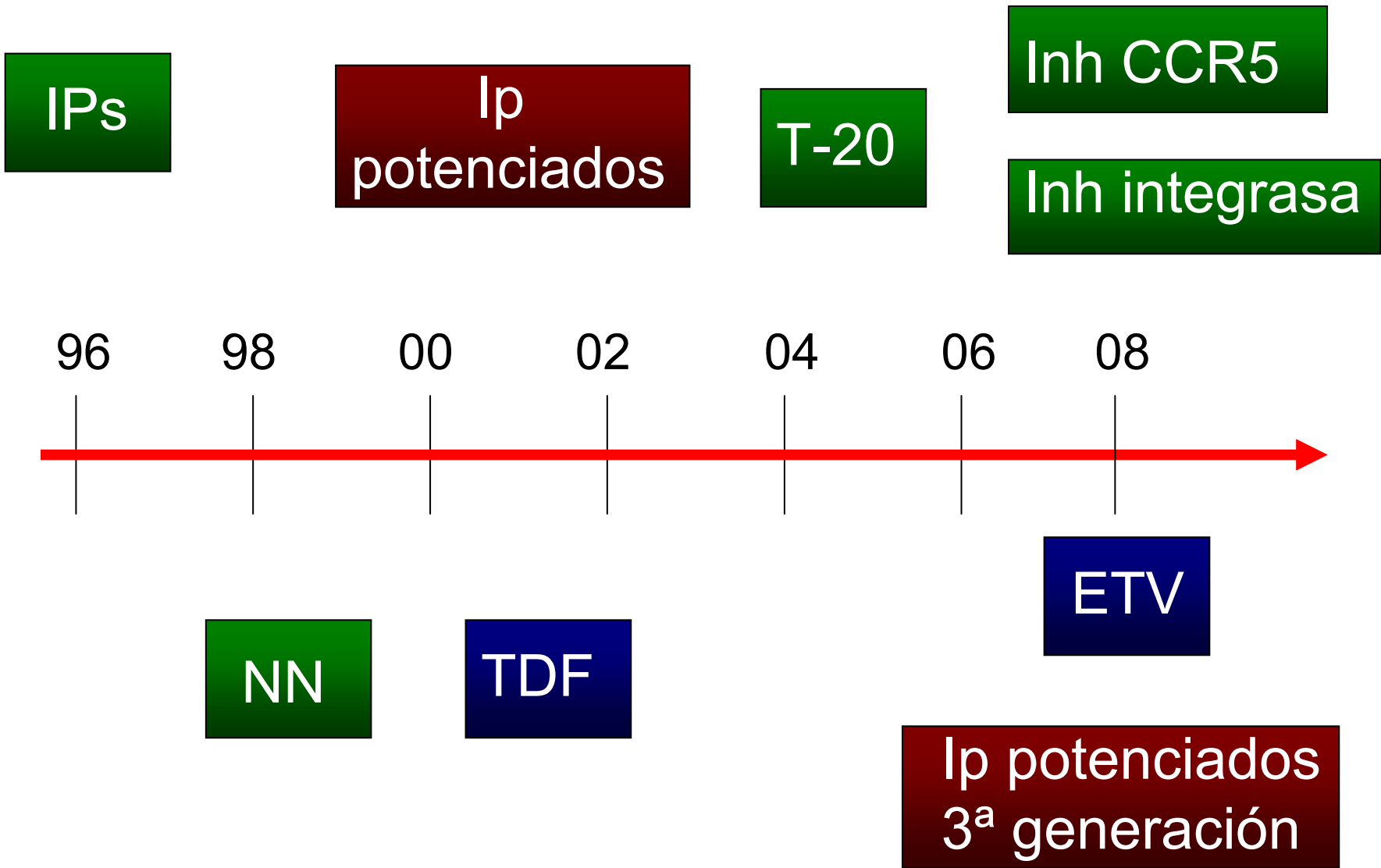
**ITI**  
**ZDV**      **NVP**  
**ddl**      **DLV**  
**TDF**      **EFV**  
**d4T**      **ABC**  
**FTC**      **3TC**  
**ETR**      **RLP**

**Inhibidores integrasa**  
**EVT RAL**



**Inhibidores de proteasa**  
**SQV IDV**  
**RTV NFV**  
**FPV LPV**  
**ATV TPV**  
**DRV**

**Inhibidores de la maduración**  
**bevirimat**



# Fármacos Antirretrovirales-2009

## AN DE NUCLEÓSIDOS

Zidovudina

Didanosina

Zalcitabina

Lamivudina

Estavudina

Abacavir

Emtricitabina (FTC)

## AN DE NUCLEÓTIDOS

Tenofovir

## NO-NUCLEOSIDOS

Efavirenz

Nevirapina

Etravirina

## INHIBIDORES PROTEASA

### 1ª generación

Saquinavir

Ritonavir

Indinavir

Nelfinavir

### 2ª generación

Saquinavir/r

Fosamprenavir/r

Lopinavir/r

Atazanavir/r

### 3ª generación

Tipranavir

Darunavir

## INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

Enfuvirtide

## Inhibidores de CCR5

Maraviroc

## Inhibidores de integrasa

Raltegravir

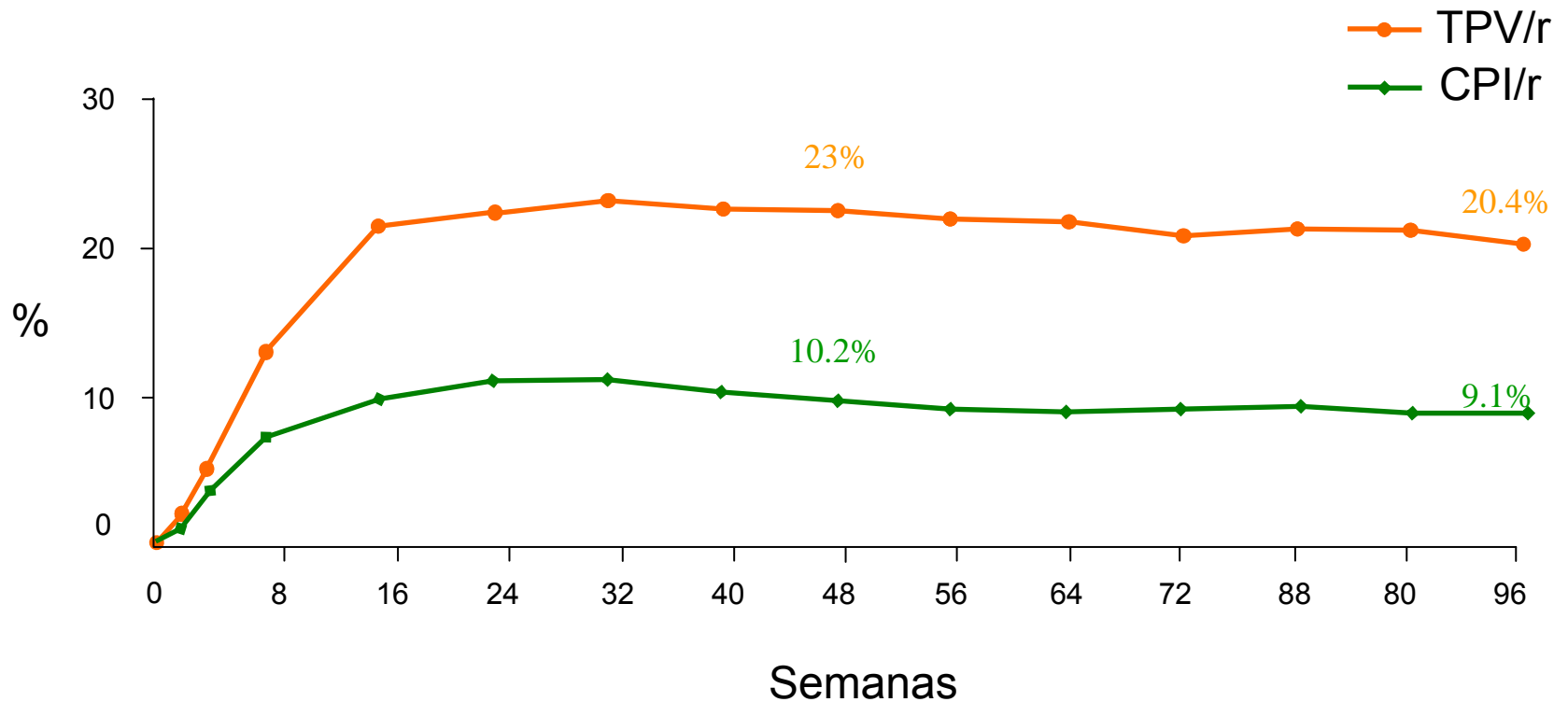
# Diseño de los ECA en rescate

## Mismo diseño que los estudios TORO

- Pacientes multitratados con resistencias a todas las familias
- CV > 1000-5000 copias/mL
- Independiente de CD<sub>4</sub>
- OBT (“optimized background therapy”) vs OBT + el fármaco en estudio
- Dos ECAs idénticos en distintas áreas geográficas
- Subanálisis
  - CV basal, CD4, GSS o PSS, fármacos nuevos utilizados

# RESIST

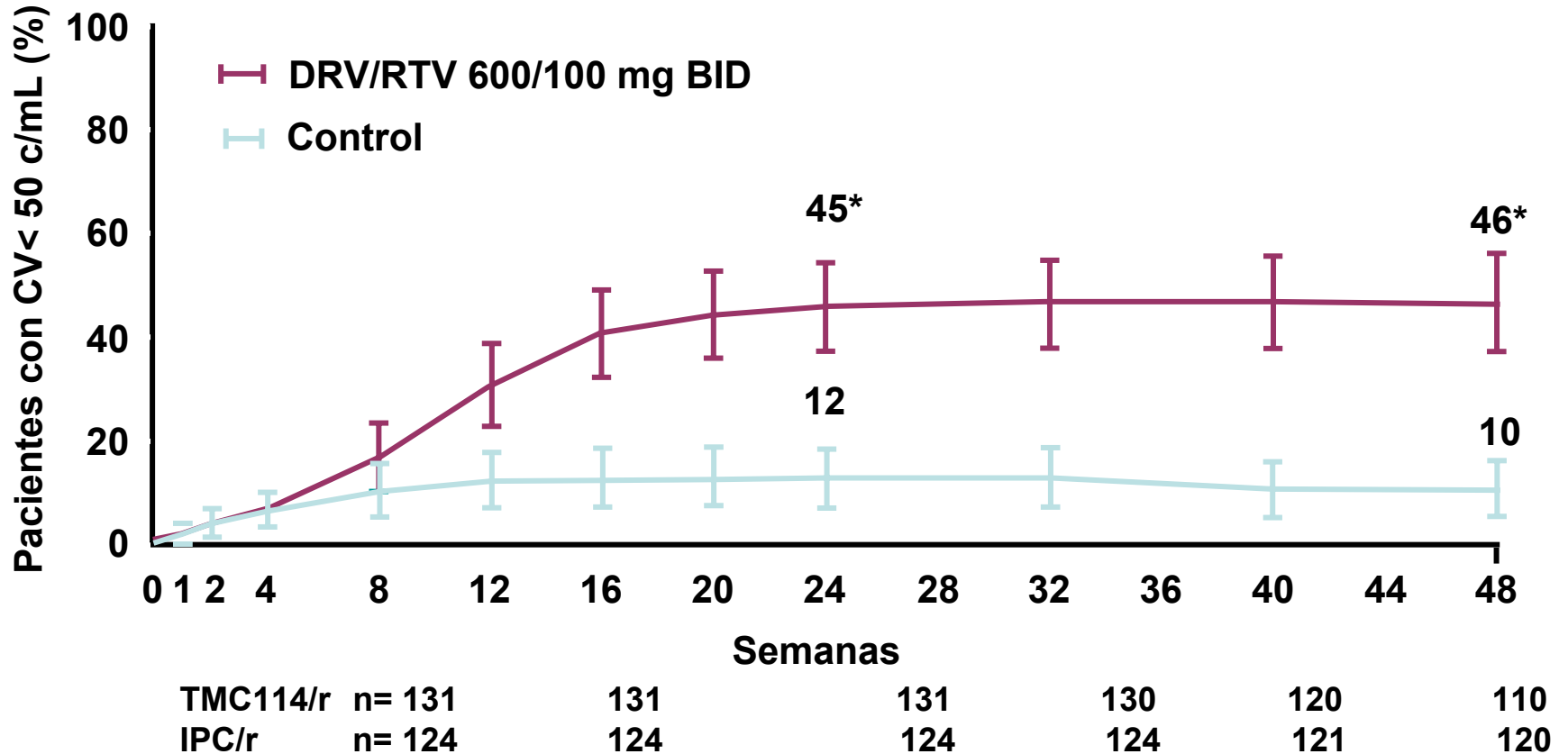
## Proporción de pacientes con CV<50 sem 96



TPV/	98/746	169/746	170/746	152/746
IPC/r	54/737	82/737	75/737	67/737

# Darunavir/r:

## % con CV < 50 copias/ml en semana 48



A 96 sem, **39 vs 9%**  
 Pozniak, EACS'07  
 Arasteh, Antiviral Therapy 2009

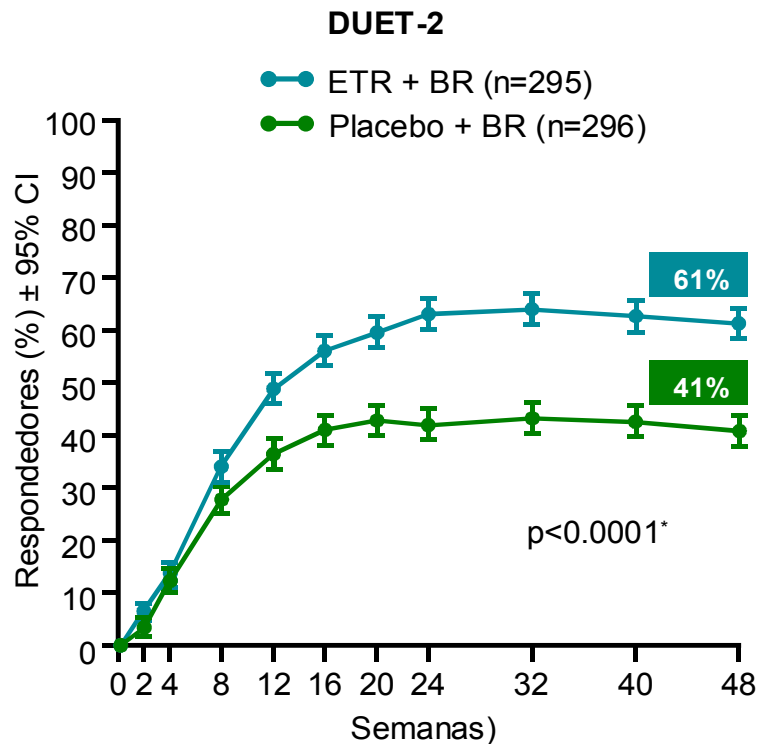
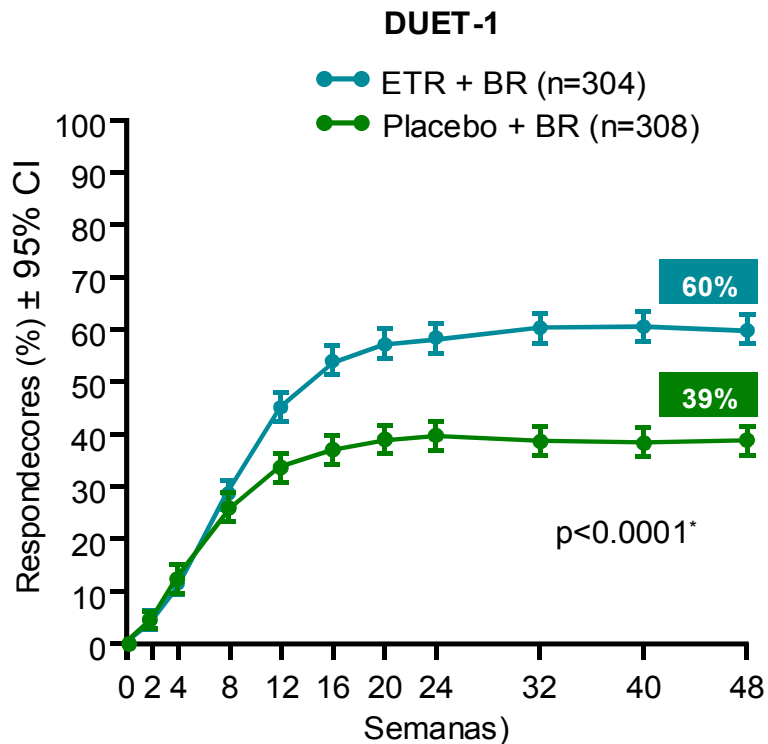
\*P < .001 vs comparator PI/RTV.

Clotet, Lancet, 2007



# Etravirina (TMC-125)

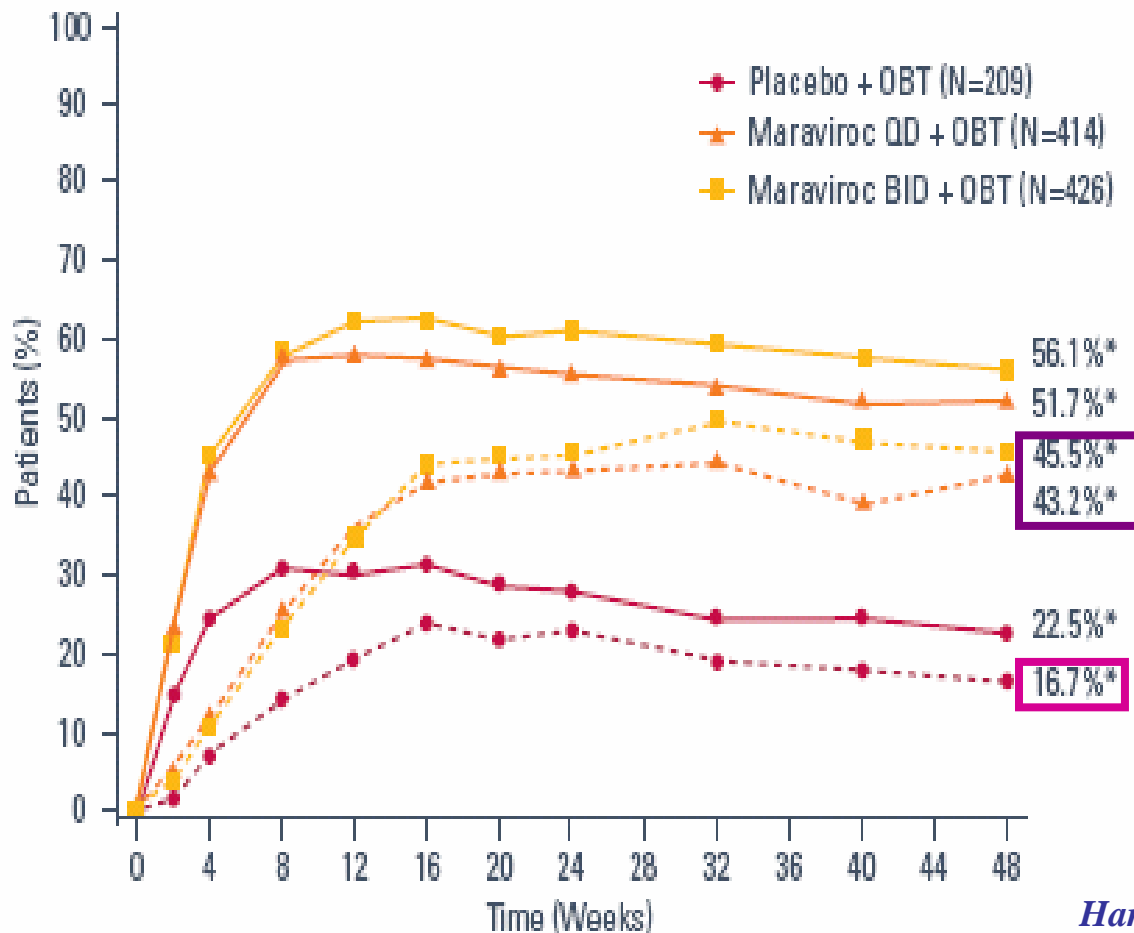
## Pacientes con CV<50 copias/ml en semana 48 (ITT-TLOVR)



# Maraviroc

## MOTIVATE 1,2 análisis combinado sem 48

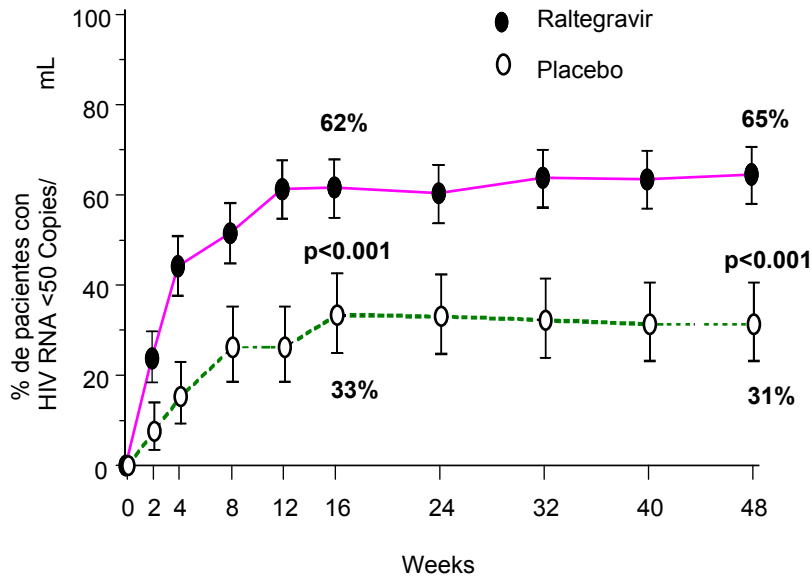
Figure 1: Percentage of patients with HIV-1 RNA suppression (solid lines, HIV-1 RNA <400 copies/mL; dashed lines, HIV-1 RNA <50 copies/mL)



Hardy, CROI, 2008;  
Faktenheuer, NEJM 2008

# Raltegravir

## Benchmark 1, 2; % CV<50 copias en semana 48

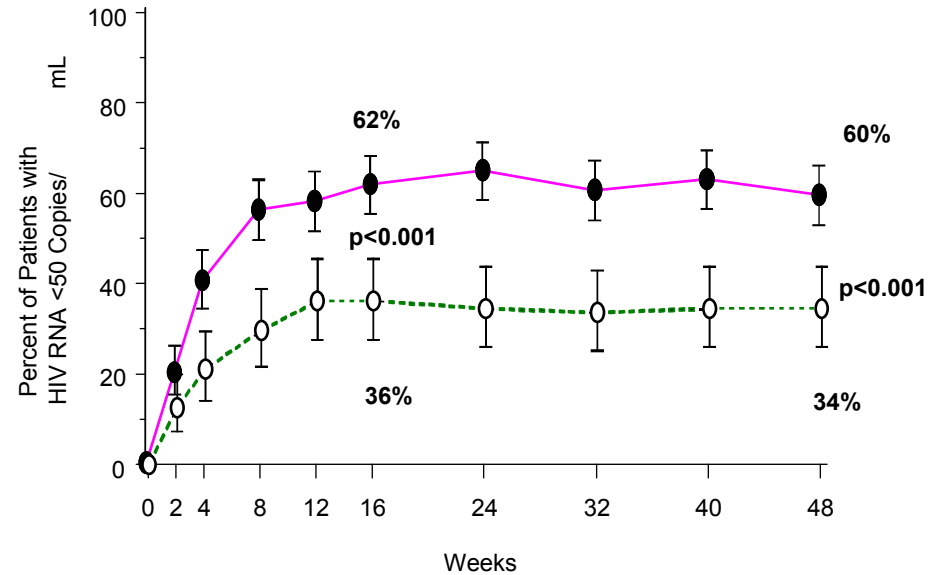


Pacientes

232	231	231	230	229	232	229	230	231
118	118	118	118	117	118	118	118	118

Raltegravir

Placebo



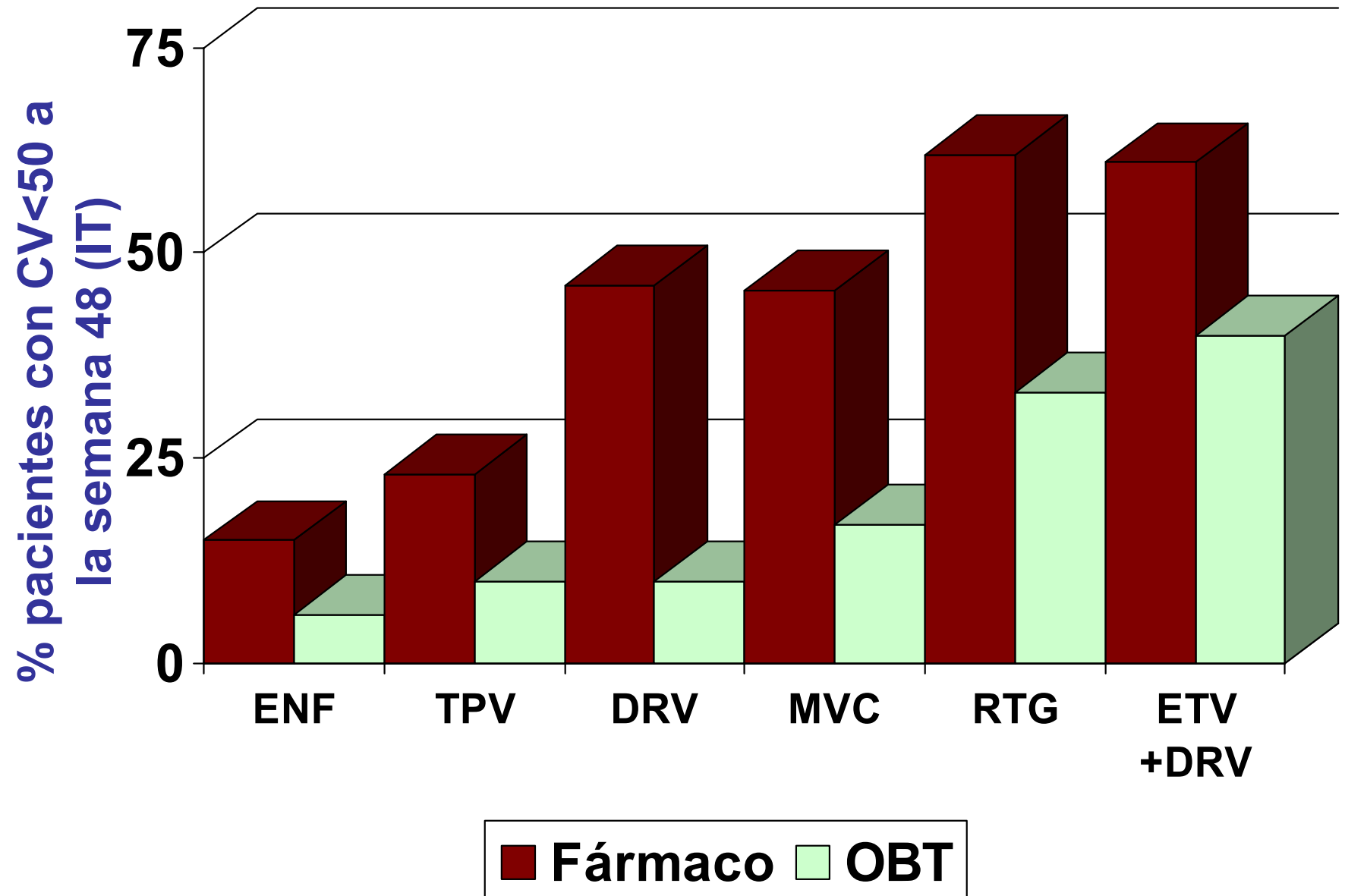
Pacientes

230	228	227	230	229	229	224	228	228
119	119	118	119	119	119	119	119	119

Cooper, Steigbigel, CROI, 2008  
Cooper, NEJM 2008

Fármaco Estudio	N	CD <sub>4</sub>	CV (log)	Variable de medida	Resultado	CV<50 (%)
Enfuvirtide (Toro 1,2)	501 512	80 100	5,2 5,1	Dism CV en sem 24	F: -1,8, -1,43 C: -0,8, -0,65	F: 12-19% C: 5-7%
Tipranavir (Resist 1, 2)	1509	196	4,7	Dism 1 log CV sem 48	F: 33,6% C: 15%	F: 23% C: 10,2%
Darunavir (Power 1,2)	255	99-113 176-197	4,4- 4,7	Dism 1 log CV sem 48	F: 61% C: 15%	F: 46% C: 10%
Maraviroc (Motivate 1,2)	1076	163 174	4,8 4,9	Dism CV sem 48	F: -1,84 C: -0,78	F: 45,5% C: 17%
Raltegravir (Benchmrk 1, 2)	699	146- 163	4,7	CV <400 c en s 16	F: 77/77% C: 41/43%	F: 60/65% C:31/34%
Etravirina (DUET 1, 2)	1203	105-106	4,8- 4,9	CV<50 copias en semana 96	- -	F: 60-61% C: 39-41%

# Nuevos fármacos



# ECA recientes en antirretrovirales

Proporción con <50 copias/mL Sem 48 (ITT)

Ensayos en naive	
Gemini	64-65%
KLEAN	65-66%
ACTG 5142 (Wk 96)	77-89%
Artemis	78-84%
Merit	65-69%
MK 004	87%
Castle	76-78%

Ensayos en pretratados	
Benchmrk	64%
Victor E1 (Wk 24)	64%
Motivate	42-47%
Power	46%
Duet	60-61%
TITAN	61-70%

*Walmsley EACS, 2007, Eron, Lancet, 2007; Ridler, WAC, 2006; Clumeck, EACS, 2007; Saag, IAS, 2007; Markowitz, 8,JAIDS, 2007; Molina, CROI, 2008; Smith CROI, 2008, Cooper, CROI 2008, Steigbigel, CROI 2008, Zingman, CROI 2008; Lalezari ICAAC 2007, Falkenheuer, EACS, 2007; Lazzarin, Lancet, 2007; Haubrich, CROI, 2008; Johnson CROI 2008; Madruga Lancet, 2007*



# ECA recientes en antirretrovirales

Proporción con CV<50 copias/ml sem 48 (ITT)

Ensayos en pretratados (global)	
Benchmrk	<b>65%</b>
Victor E1 (Wk 24)	<b>56%</b>
Motivate	<b>52-56%</b>
Power	<b>46%</b>
Duet	<b>60-61%</b>
TITAN	<b>61-70%</b>

2 o más agentes activos	
	<b>75%</b>
	<b>67-72%</b>
	<b>52-61%</b>
	<b>73%</b>
	<b>66-80%</b>
	<b>60-80%</b>

*Cooper, CROI 2008, Steigbigel, CROI 2008, Zingman, CROI 2008; Lalezari ICAAC 2007, Falkenheuer, EACS, 2007; Lazzarin, Lancet, 2007; Haubrich, CROI, 2008; Johnson CROI 2008; Madruga Lancet, 2007*

# Guión

- Fracaso y resistencias; mortalidad
- Definición, incidencia
- Ensayos con nuevos fármacos
- Principios en el tratamiento de rescate
  - Causas de fracaso
  - Principios
  - Elección de fármacos
  - N° de fármacos
- Algunas experiencias
- ¿Y en fracaso del rescate?
- Costo
- Conclusiones

# Causas de fracaso

- Dependientes del **paciente**
  - Adherencia
- Dependientes de **fármaco**
  - Potencia
  - Niveles inadecuados por malabsorción o **interacciones**
- Dependientes del **virus**
  - Resistencia

[www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org)

Si se logra CV <50 copias en el primer TAR, el rebrote suele asociarse a mal cumplimiento o toxicidad

# The Combined Effect of Modern Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens and Adherence on Mortality Over Time

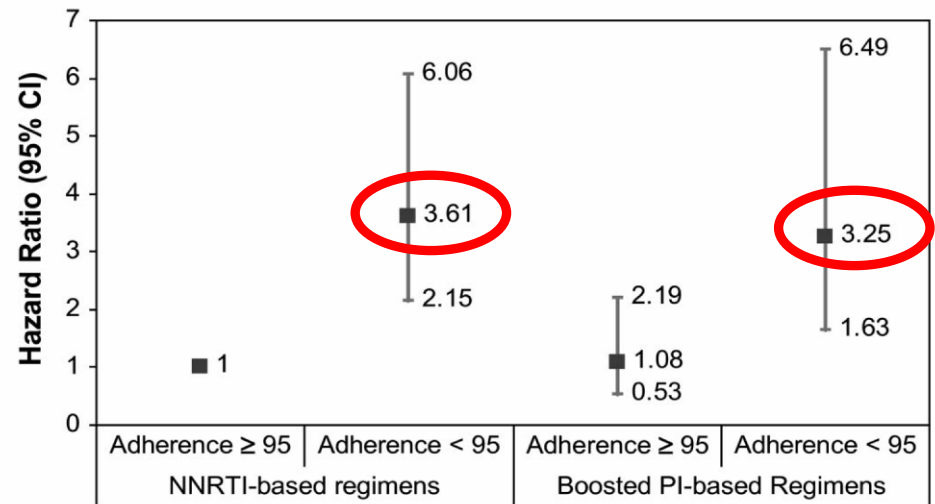
Viviane D. Lima, PhD,\*† Richard Harrigan, PhD,\*† David R. Bangsberg, MD, MPH,‡  
 Robert S. Hogg, PhD,\*§ Robert Gross, MD, MSCE,|| Benita Yip, BSc(Pharm),\*  
 and Julio S. G. Montaner, MD, FRCPC, FCCP\*†

Pacientes de la cohorte de BC que **inician TAR entre 01/00 12/04**; basado en; 2 ITIN + ITINN ó Ip potenciado (**sólo LPV/r ó ATV/r**)

903 pacientes  
 Seguimiento hasta 11/05

**Mortalidad observada: 11%**

Análisis ajustado por variables de confusión (edad, sexo, CD4, CV, Sida previo,...)



Regimen/Adherence Strata	Alive	Deceased
	Total=807	Total=96
<b>NNRTI-based regimens</b>		
Adherence ≥ 95	298 (36.9)	22 (22.9)
Adherence < 95	214 (26.5)	24 (47.9)
<b>Boosted PI-based Regimens</b>		
Adherence ≥ 95	208 (25.8)	13 (13.5)
Adherence < 95	87 (10.8)	15 (15.6)

p-value for association <0.0001

FIGURE 1. Hazard ratio for mortality of 903 patients with HIV, stratified by adherence initial regimen. Vertical bars, 95% CI.

# Principios para el rescate

- Revisar la historia previa de tratamiento antirretroviral
- Tener en cuenta el genotipo **ACUMULADO** del paciente (**y el no realizado**)
- Tras evaluar los dos puntos anteriores, elegir fármacos activos
- Si es posible, siempre una nueva diana
- Discutir y consultar los casos
- Evaluar causa del fracaso: trabajar la **ADHERENCIA**

# Principios para el rescate en el multifracasado (2)

- ¿Qué dianas nuevas tengo?
  - Familias no utilizadas previamente. Hacer test de tropismo
- ¿Qué IP va a ser útil?
- ¿Me sirve etravirina para construir la pauta?
- ¿Cuántos fármacos en la pauta?
- ¿Interacciones?
  - En todas las partes del proceso
- ¿Secuenciación???
- Costo???



## DRV/r ó TPV/r

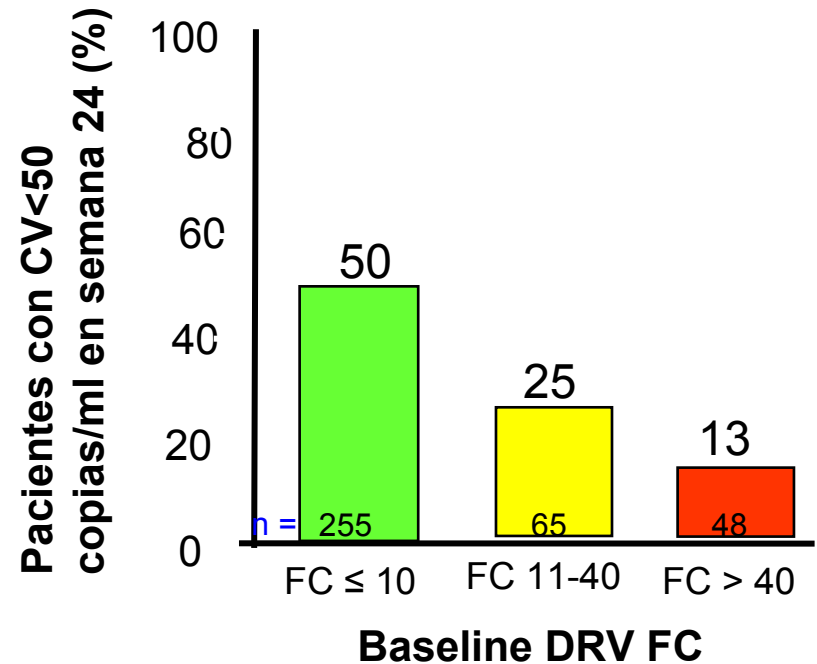
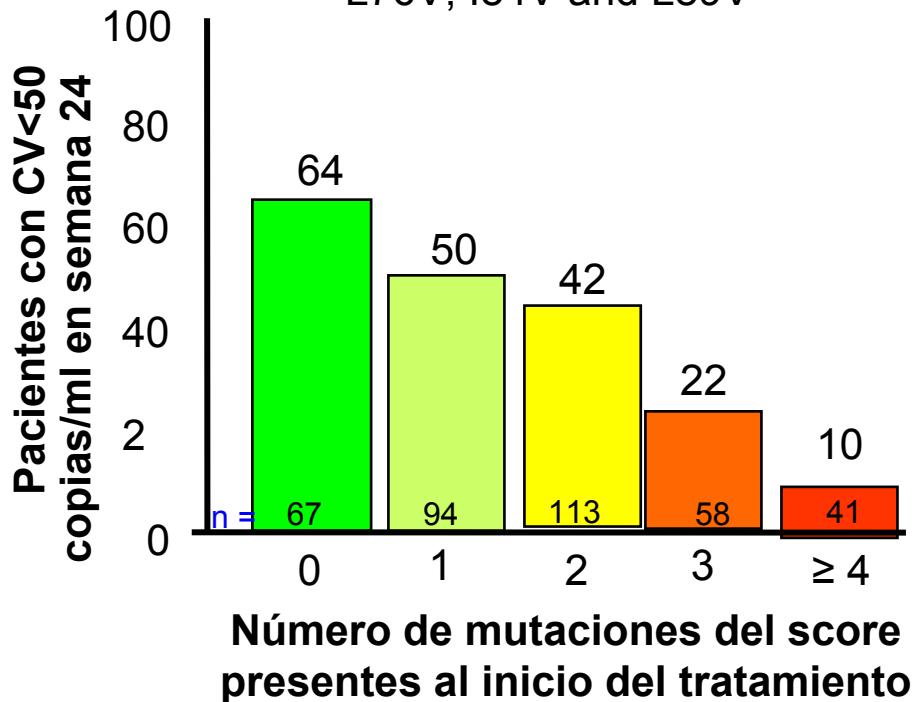
- No hay ensayos clínicos acabados que respondan (en marcha estudio POTENT)
- No se pueden comparar directamente los RESIST y los POWER
- Por tanto, a la hora de elegir, considerar:
  - Seguridad/Toxicidad/Comorbilidad
  - **PERFIL DE RESISTENCIAS**

# Efecto de las resistencias basales en la respuesta a DRV/r

0-2 mutaciones: -2,1 log  
3 mutaciones: -1,12  
4 ó más mutaciones: -0,46

- 11 mutaciones asociadas con disminución en la susceptibilidad
  - V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V and L89V

- “Baseline fold-change” es el predictor más importante de lo que ocurre en la semana 24



# RESISTENCIA A DARUNAVIR

Mutaciones relacionadas con DRV:

V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V

“Peso diferente de las mutaciones (score base de datos de Stanford)”

20	15	10	5
<b>50V</b>	32I	47V	11I; 33F;
<b>54M</b>	54L	84V	74P; 89V
	76VL		

Susceptible	0-9
Bajo nivel de resistencia potencial	10-14
Resistencia de “bajo nivel”	15-29
Resistencia intermedia	30-59
Resistencia de alto nivel	≥60

# Score de tipranavir

47V	6p
74P	6p

54L	-7p
-----	-----

82L/T	5p
58E	5p
83D	4p
54A/M/V	3p

50L/V	-4p
-------	-----

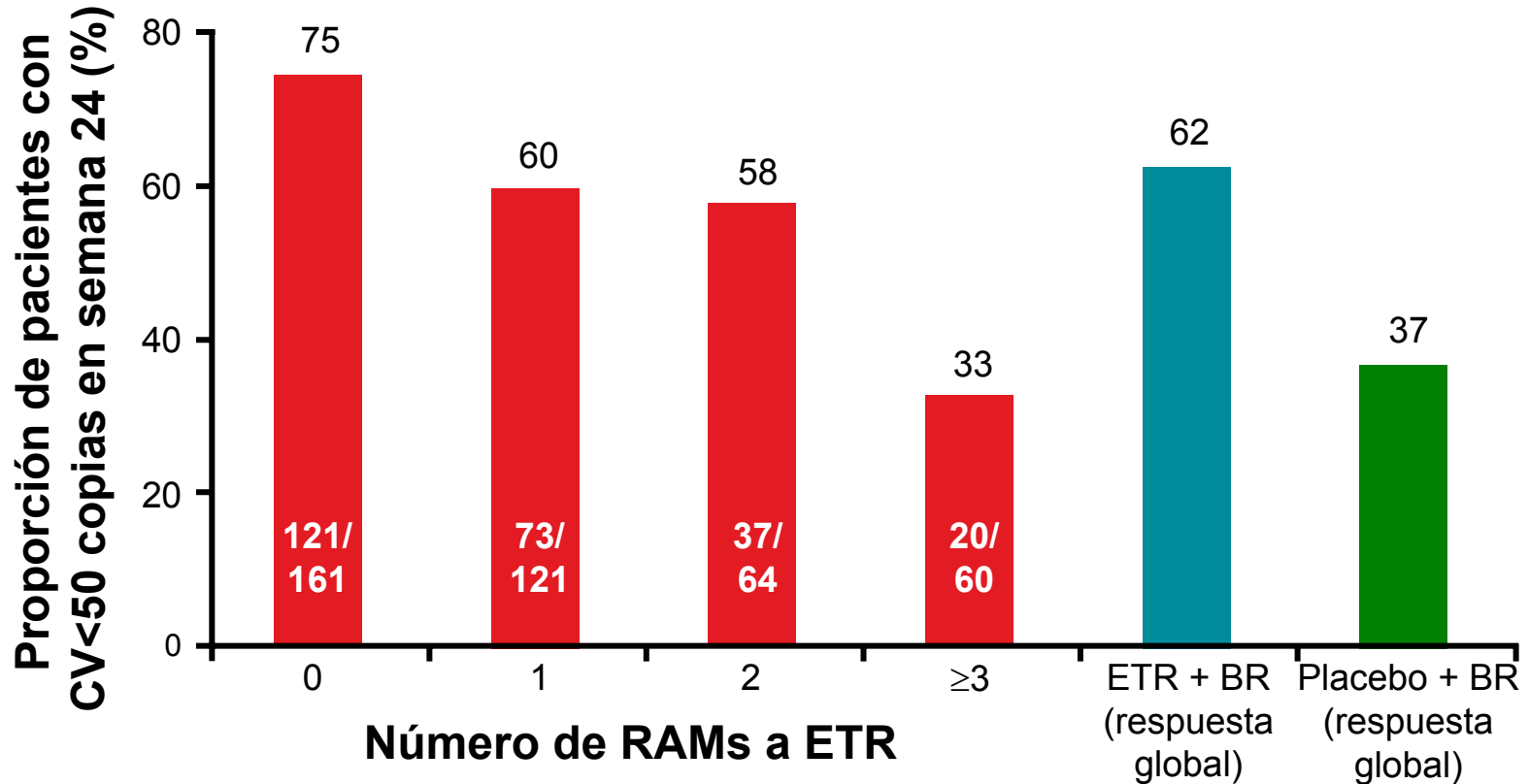
24I	-2
76V	-2

84V	2p
36I	2p
43T	2p
10V	1p
46L	1p

S	$\leq 3$
I	4-10
R	$> 10$

# ¿Cuándo es activa la etravirina?

## DUET: Respuesta en función de RAMs

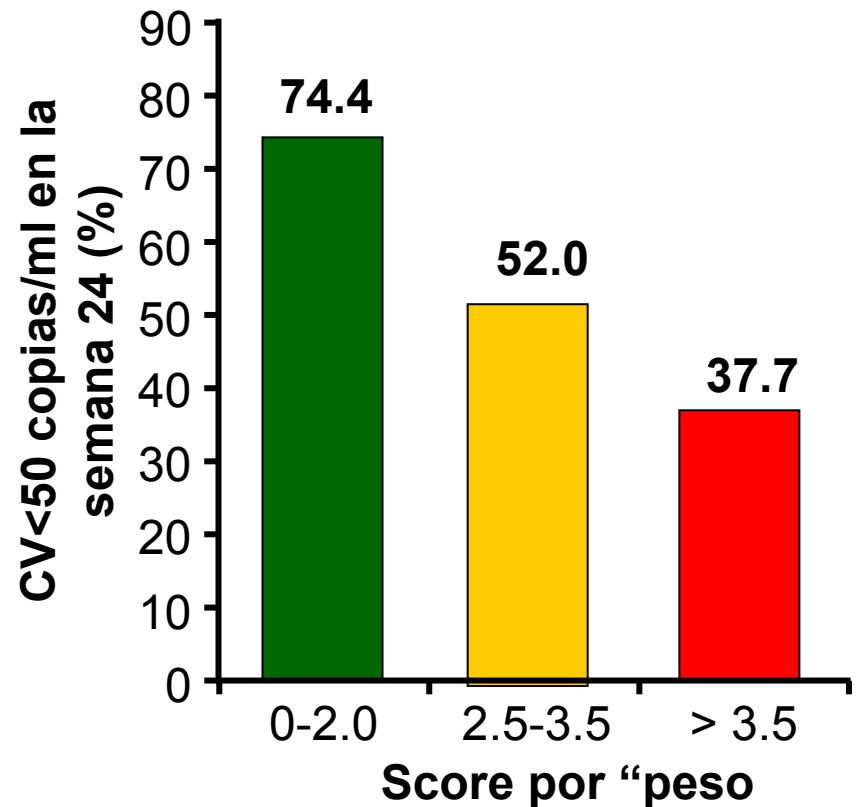


- **ETR RAMs<sup>1</sup>: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S**

# DUET-1 y -2: Predictores de respuesta a ETR en función de mutaciones

- 17 mutaciones asociadas a resistencia a ETR con diferente peso basado en el impacto sobre la respuesta:

- **3.0**: Y181I/V
- **2.5**: L100I, K101P, Y181C, M230L
- **1.5**: V106I, V179F, E138A, G190S
- **1.0**: V90I, A98G, K101E/H, V179D/T, G190A



## Recomendaciones de cambio de TARV por fracaso virológico

Se debe conseguir CVP indetectable (<50 copias/mL) en TARV en segunda línea o posterior **(nivel A)**.

El TARV nuevo debe contener 3 fármacos antirretrovirales totalmente activos **(nivel A)**.

Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo **(nivel B)**. La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz tras la suspensión.

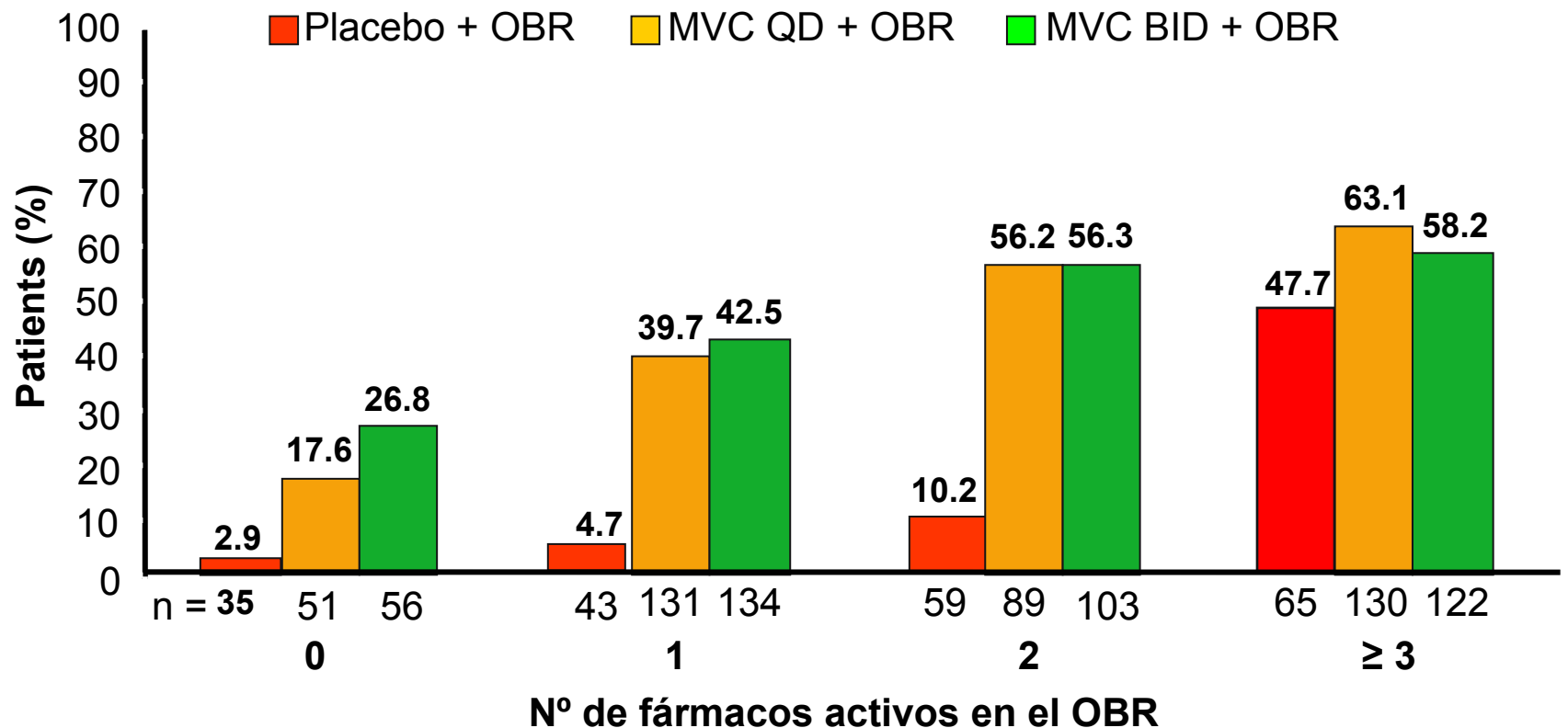
Si es imposible diseñar un TARV de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes.

El cambio del TARV por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento **(nivel C)**.

En la elección del nuevo TARV se deben analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas **(nivel C)**.

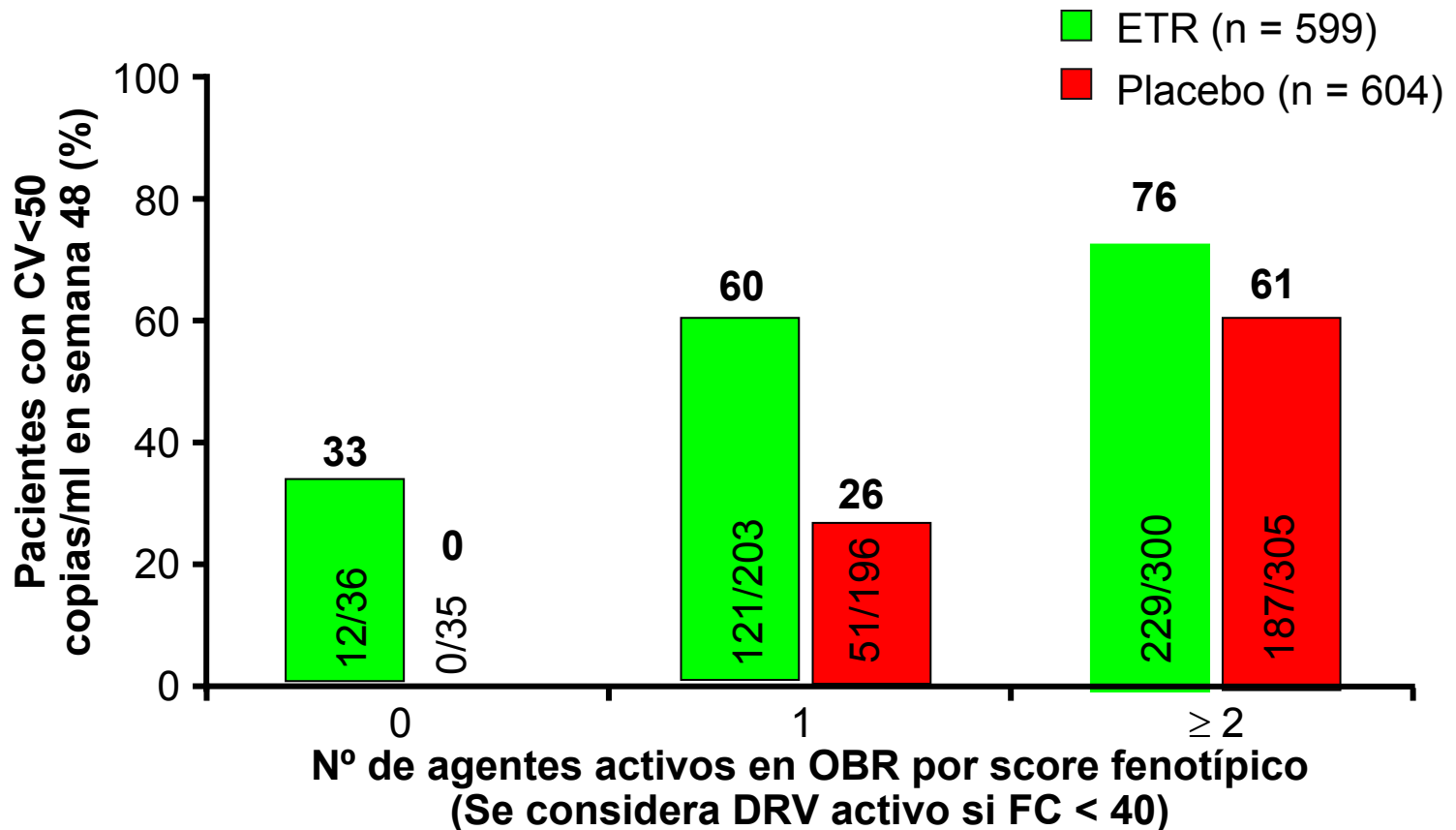
# Estudios MOTIVATE 1 y 2: CV < 50 copias/mL en semana 48 en función del nº de fármacos activos en la rama de tratamiento optimizado (OBR)

## Análisis combinado: MOTIVATE 1 & 2

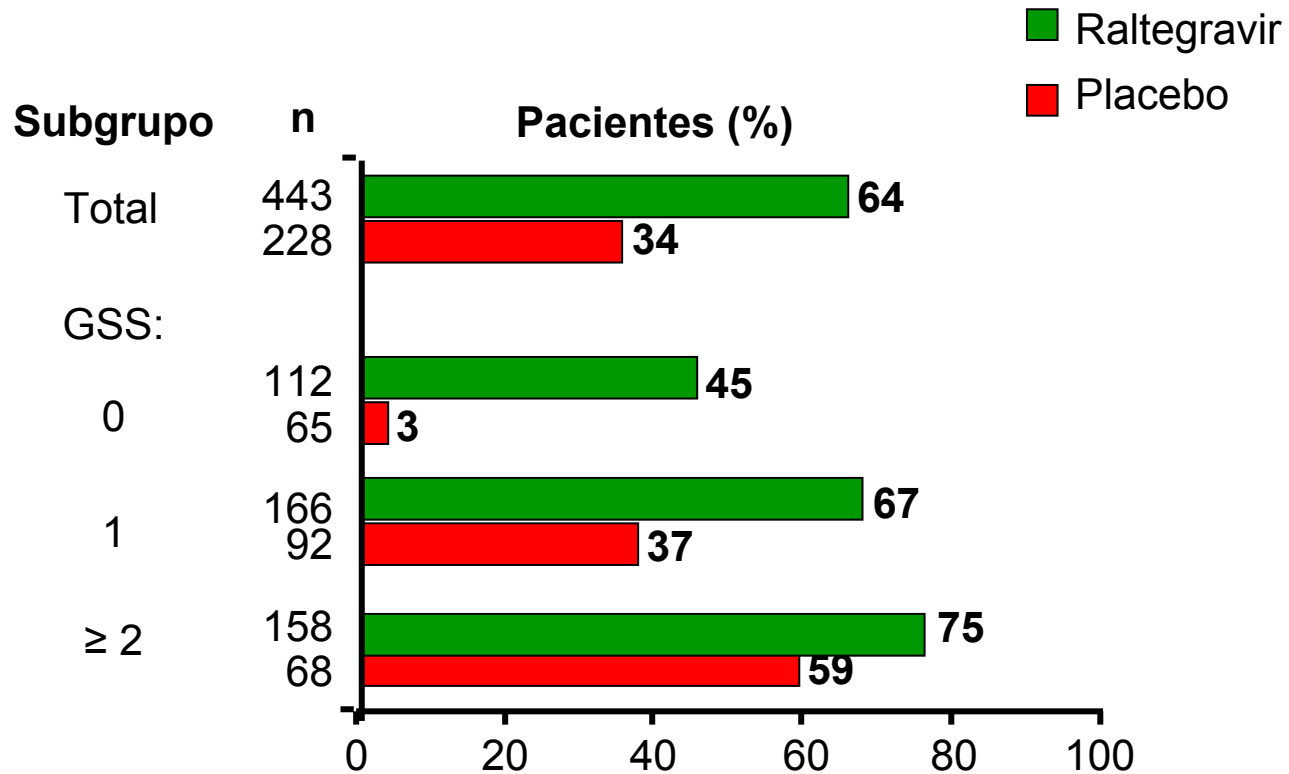




# DUET-1 y -2: CV < 50 c/mL en semana 48, por n° de fármacos activos en la rama de terapia optimizada



# BENCHMRK 1 & 2: CV<50 copias/ml a la semana 48, Global y por score genotípico



*Cooper DA, et al. CROI 2008. Abstract 788; NEJM 2008.  
Steigbigel R, et al. CROI 2008. Abstract 789.*

# Guión

- Fracaso y resistencias; mortalidad
- Definición, incidencia
- Ensayos con nuevos fármacos
- Principios en el tratamiento de rescate
  - Causas de fracaso
  - Principios
  - Elección de fármacos
  - N° de fármacos
- Algunas experiencias
- ¿Y en fracaso del rescate?
- Costo
- Conclusiones

# Estudio TRIO: ETR+ DRV + RTG

## Ensayo multicéntrico, no comparativo, fase II, 24 semanas

- Pacientes en TAR con CV>1000 copias/ml (n=103)
- Virus multirresistente, definido por:
  - $\geq 3$  mutaciones a ITIN (IAS 2006)
  - $\geq 3$  mutaciones primarias a proteasa (IAS 2006)
    - Susceptible a DRV (Primer algoritmo del POWER):  $\leq 3$  mutaciones a DRV\*
  - Fracaso virológico previo a ITINN
    - Susceptible a ETR (usando el primer análisis de Tibotec respecto a ETR:  $< 3$  mutaciones a ETR)
- Todos comienzan **Raltegravir, Darunavir y Etravirina** (naïve a todos)
  - Otros ARV permitidos: ITINs y ENF (basado en juicio clínico)

\* V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V and L89V

# Estudio TRIO: Características basales

HIV RNA log <sub>10</sub> , copias/ml, mediana (IQR)	4.0	(3.6 – 4.6)
CD4 cel/mm <sup>3</sup> , mediana (IQR)	255	(132 – 350)
# mutaciones en screening, mediana(IQR)		
Primarias a proteasa	4	(3 – 5)
ITINs	5	(4 – 6)
ITINNs	1	(0 – 2)
% con 0 / 1 / 2 / 3 mutaciones		
DRV	4% / 31% / 30% / 35%	
ETR	34% / 31% / 31% / 3%	

ARTVs adicionales en el régimen optimizado:

— Ninguno	14%
— ITINs	83%
— Enfuvirtide (mayoría – 10/12 – naive a ENF)	12%

<b>Semana</b>	<b>24</b>	<b>48*</b>
<b>CV&lt;50 copias</b>	<b>90%</b>	<b>86%</b>
Aumento de CD4 (cels/ml)	99	108
Nuevo Sida/exitus	-	2/1
Efectos adversos grado 3/4		15%

# Guión

- Fracaso y resistencias; mortalidad
- Definición, incidencia
- Ensayos con nuevos fármacos
- Principios en el tratamiento de rescate
  - Causas de fracaso
  - Principios
  - Elección de fármacos
  - N° de fármacos
- Algunas experiencias
- ¿Y en fracaso del rescate?
- Costo
- Conclusiones

# ¿y en el fracaso del rescate?

- Resistencia cruzada entre raltegravir y elvitegravir
- Nuevo II sin resistencias cruzadas??\*
- Pro-140, un Ac monoclonal humanizado que inhibe CCR5 está aún en fase 2 y no sabemos si “funcionará” en pacientes con fracaso previo a MVC
- Reciclaje de T-20?
- Bevirimat?
- Necesidad de tratamientos subóptimos??  
(dependerá, fundamentalmente, del nivel de CD4)

# Bevirimat no va a “funcionar” en todos

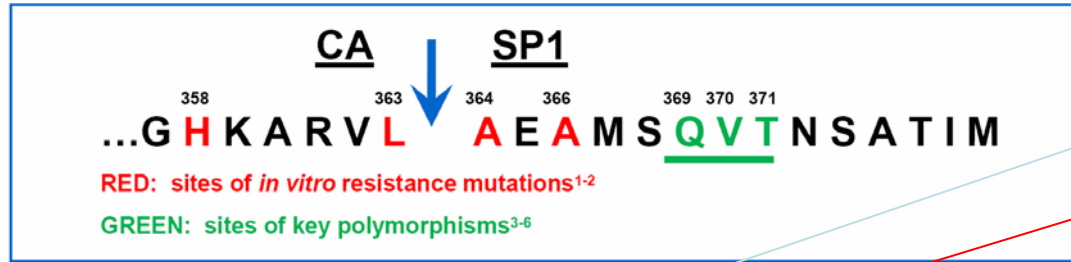


Figure 2: Determinants of bevirimat response to clade B virus

Polymorphisms at Gag 369, 370, 371 correlate with reduced *in vitro* susceptibility of clade B patient isolates to bevirimat

5%

28%

11%

Cohorte  
Homer<sup>1</sup>

- Nearly half of the patient viruses analyzed (15/31, 48%) showed significantly reduced susceptibility to BVM (>100-fold) without prior BVM exposure<sup>2</sup>
- The presence of reduced susceptibility to BVM did not correlate with ARV treatment experience or protease inhibitor resistance
- Reduced susceptibility to BVM was strongly associated with genetic polymorphisms in SP1 and the capsid junction
  - Not all SP1 polymorphisms lead to reduced BVM susceptibility
  - The SP1 mutation V370A and the previously undescribed capsid mutation V362I conferred high-level resistance to BVM

1. Knapp D. 16th CROI. Montreal 2009; Abstract 636.

2. Margot N. 16th CROI. Montreal 2009; abstract 637



## Precios fármacos de rescate 2009

Fármaco	Precio día	Precio mes	Precio año (euros)
Etravirina	15	450	5.400
Prezista/r	22,88 + 1,56	686,40 + 46,72	8.797
Maraviroc	27,2	816	9.792
Aptivus/r	24,44 + 3,12	733,20 + 93,44	9.920
Raltegravir	28	889,1	10.669
Enfuvirtide	52,88	1586,37	19.036

# Farmacogenética del tratamiento antirretroviral

- Se conocen las bases genéticas de la toxicidad neurológica a EFV<sup>1</sup> y de la hiperbilirrubinemia por ATV<sup>2</sup>
- Algunos datos ayudan a explicar las bases moleculares de la reacción de hipersensibilidad a NVP, aunque no “capturan” todos los casos<sup>3</sup>
- Algunos datos correlacionan la toxicidad renal de TDF con variaciones genéticas en algunas proteínas de transporte<sup>4</sup>
- El avance significativo más importante para la práctica clínica es la correlación del alelo HLA-B\*5701 con la reacción de hipersensibilidad al ABC<sup>5</sup>

# Resumen

- En los últimos años, cada vez hay menos fracaso virológico (blips??), aunque cada vez más fracaso con carga viral baja
- Los nuevos fármacos antirretrovirales presentan, combinados entre sí, en el paciente mult fracasado respuestas virológicas que se acercan a las obtenidas en naive con los fármacos clásicos
- Objetivo del rescate: CV <50 copias

# ¿Qué hay que buscar en un régimen de rescate en 2009?

Carga viral indetectable para asegurar:

- Recuperación inmunológica
- Buena evolución clínica
- **NO DESARROLLO DE RESISTENCIAS**

¿Cómo conseguirlo?

- “Al menos dos, mejor tres nuevos fármacos a los que el virus es susceptible”
  - Estudio de resistencia
  - Nuevos fármacos

¡¡¡¡ SIN CUMPLIMIENTO NO HAREMOS NADA!!!!  
Peor aún, sólo “quemaremos” familias de fármacos