CONTROVERSIAS EN VIH

Viremia persistente de bajo nivel con TAR

Dra. Soledad López Calvo (C.H.U. A Coruña)

VII Curso sobre Avances en Infección VIH y Hepatitis Virales
La Coruña, 1 y 2 de Febrero 2013

Definiciones

Objetivo de TAR: Viremia inferior a 50 cop/ml

Blips: son valores aislados de viremia cerca del umbral de detección en pacientes en TAR y normalmente suprimidos.

Habitualmente valores < 200 copias/mL.

Viremia de bajo nivel: Viremia superior a 50 e inferior a 200 copias.

Viremia residual: Valores inferiores al nivel de detectabilidad.

Preguntas

- ¿Cuál es el nivel ideal de supresión virológica y qué se considera fallo virológico?
- ¿Cuál es la fuente de la viremia de bajo nivel y cuáles sus consecuencias?
- ¿Qué la favorece?
- ¿Cuál es su manejo?

Objetivo del TAR

Objetivo del TAR

Suprimir la replicación vírica a un nivel en el que no emerjan mutaciones de resistencia a los fármacos.

Nivel de Supresión Específico

Nivel de Supresión Específico

1ª	2ª	3ª
• 400-500 cop/ml	• 50-75 • Monitor	• 20-40 (cualitativo) • Real Time Abbot • COBAS TaqMan Roche

84 muestras con RNA-VIH <40 cop/ml con el Real Time test:

20% mostraron detectabilidad en el TaqMan v2.0 (41-897 cop/ml)

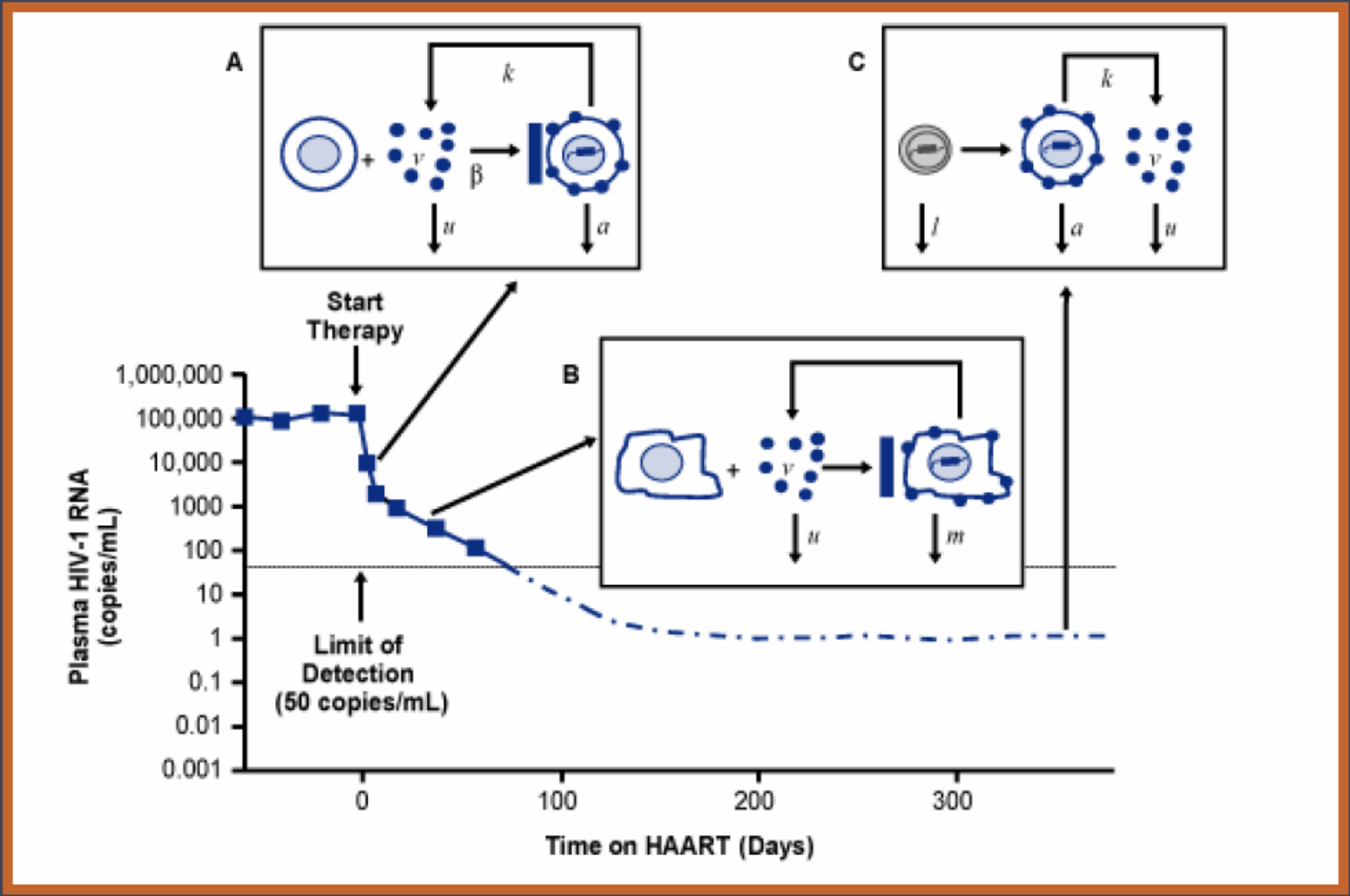
Sire et al. J Acquir Immune Defic Sndr 2011; 56: 239-243.

Nivel de supresión práctico

Un análisis retrospectivo de dos estudios de los ACTG realizados en 1479 pacientes naives que incian TAR, concluyó que el situar el umbral del fracaso virológico en >200 cop en lugar de >50, es más útil en la práctica pues este último nivel declara como fracasos terapéuticos a un inaceptable número de pacientes que posteriormente vuelven a suprimir la viremia por debajo de 50.

Ribaudo H et al. CROI 2009. Abst 580

Fuente de la viremia residual



Siliciano RF. CCO 2009

Consecuencia de viremia persistente

Evidencia de que el rebote de viremia tras suspensión de TAR →activación inmune e inflamación →eventos no SIDA.

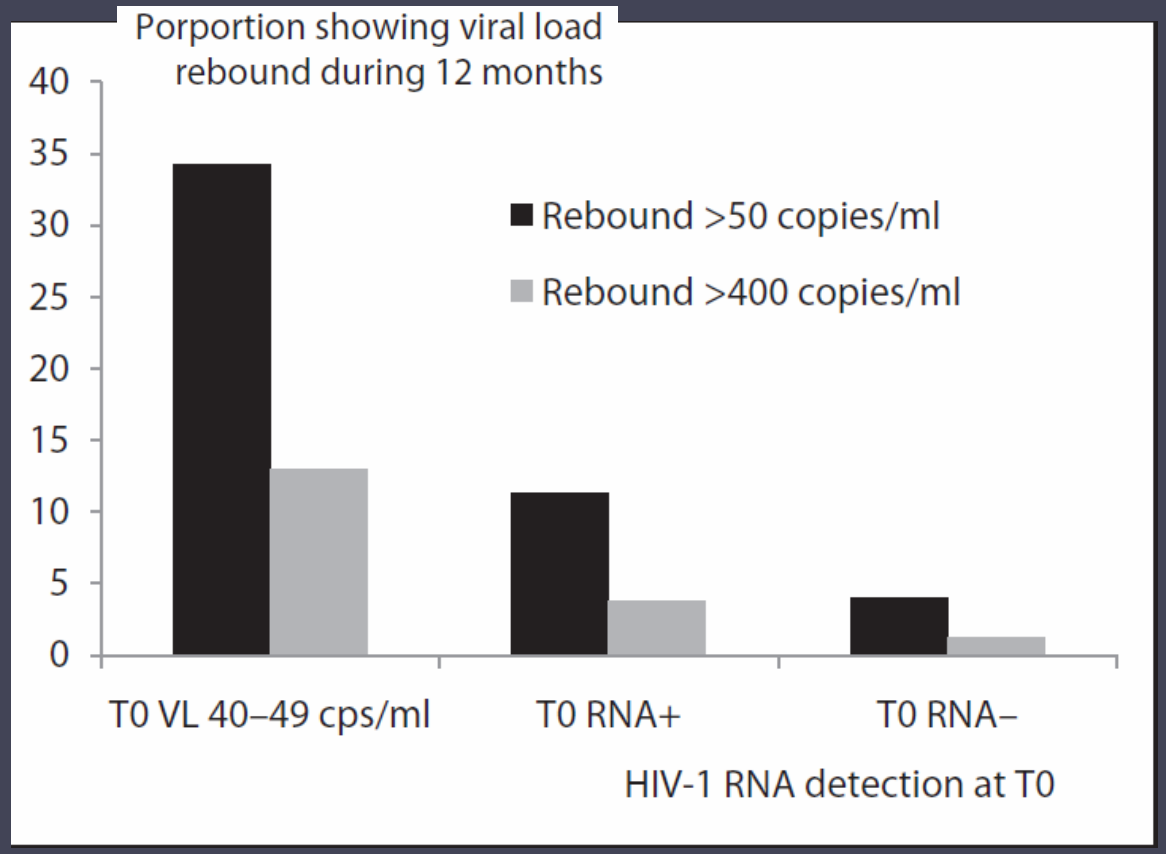
El tiempo que la carga vírica sea >400 cop/ml durante los primeros 6-18 meses de TAR han demostrado valor predictivo de mortalidad

No tenemos datos sobre el significado clínico de los bajos niveles de viremia durante el TAR ni en cuanto a la activación inmune y sus implicaciones, el deterioro inmunológico, ni si contribuye a mantener reservorios o favorece las resistencias

Doyle et al. Curr Opin Infect Dis 2012; 25: 17-25
Lohse et al. Clin Infect Dis 2006;42: 136-144

Consecuencia de viremia persistente

En estudios de cohortes, la viremia entre 50 y 400 cop/ml duplica el riesgo de un rebote viral superior a 400 cop/ml en los siguientes dos años de seguimiento.



Doyle et al. Curr Opin Infect Dis 2012; 25: 17-25

Doyle et al. Clin Infect Dis 2012;54(5):724–32

¿Cuándo podemos estar tranquilos?

¿Es coste-efectiva la intranquilidad?

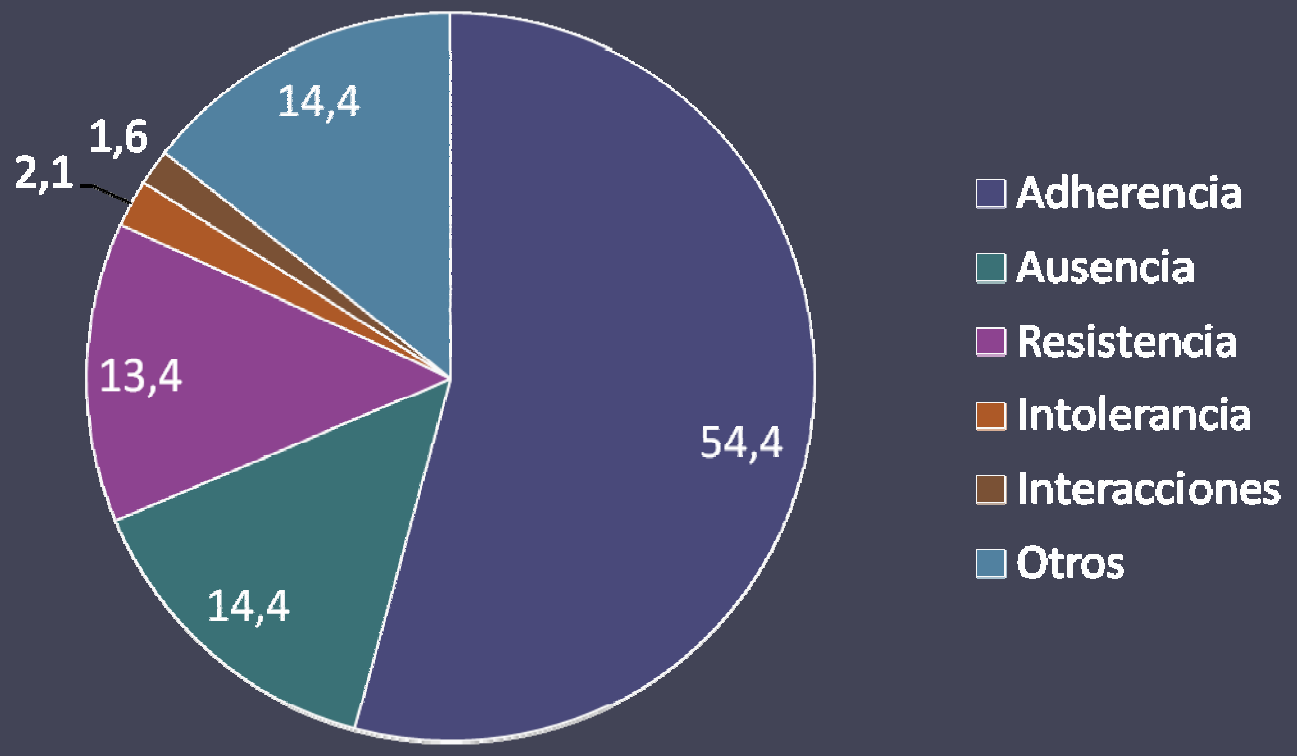
Coste-efectividad

Fecha	CD4	CV	Test Resistencias	TAR
26 Julio 10	339	806.000	No mutaciones	Atripla
12 Nov 10		2030		
9 Dic 10		795	No mutaciones L10V, V106I	Truvada + DAR/r QD
24 Mar11		303	No mutaciones L10V	
Jun 11		88		
29 May 12		182	No mutaciones L10V	Truvada+DAR/r QD+ETV
21 Jun 12		109		Tru+DAR/r QD+ETV+MVC
9 Jul 12		43		
14 Agost 12		51		DAR/r BID+ETV BID+MVC BID
26 Sept 12		47		
26 Oct 12	631	101		

ADHERENCIA

Principal causa de fallo virológico.

N 1854



Moneti V, et al. J Int AIDS Soc. 2012 Nov 11;15 Suppl 4:18065.

Relación entre tipo de TAR y Viremia

Estudios de cohortes→probabilidad de viremia>50 c/ml es más alta en pacientes que reciben TAR con IP/r comparado con NN.

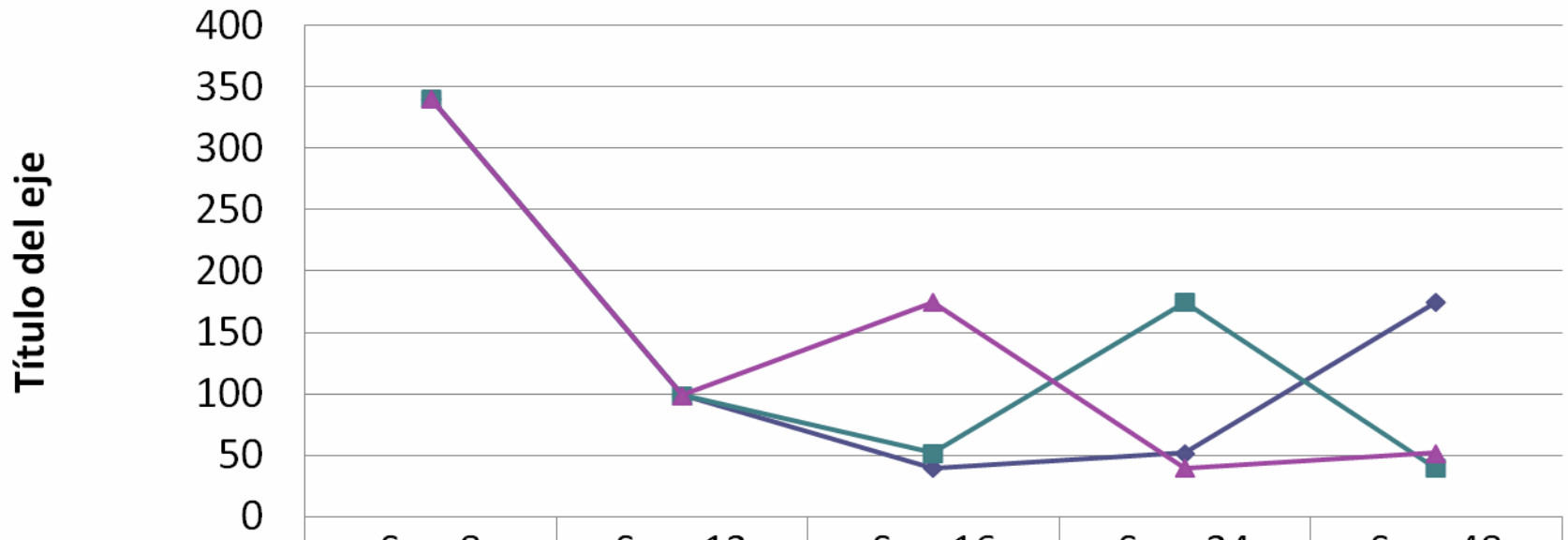
Lo mismo se ha demostrado en estudios con el test RealTime y los ultrasensibles.

Comparación entre NN, más probable con EFV que con NVP.

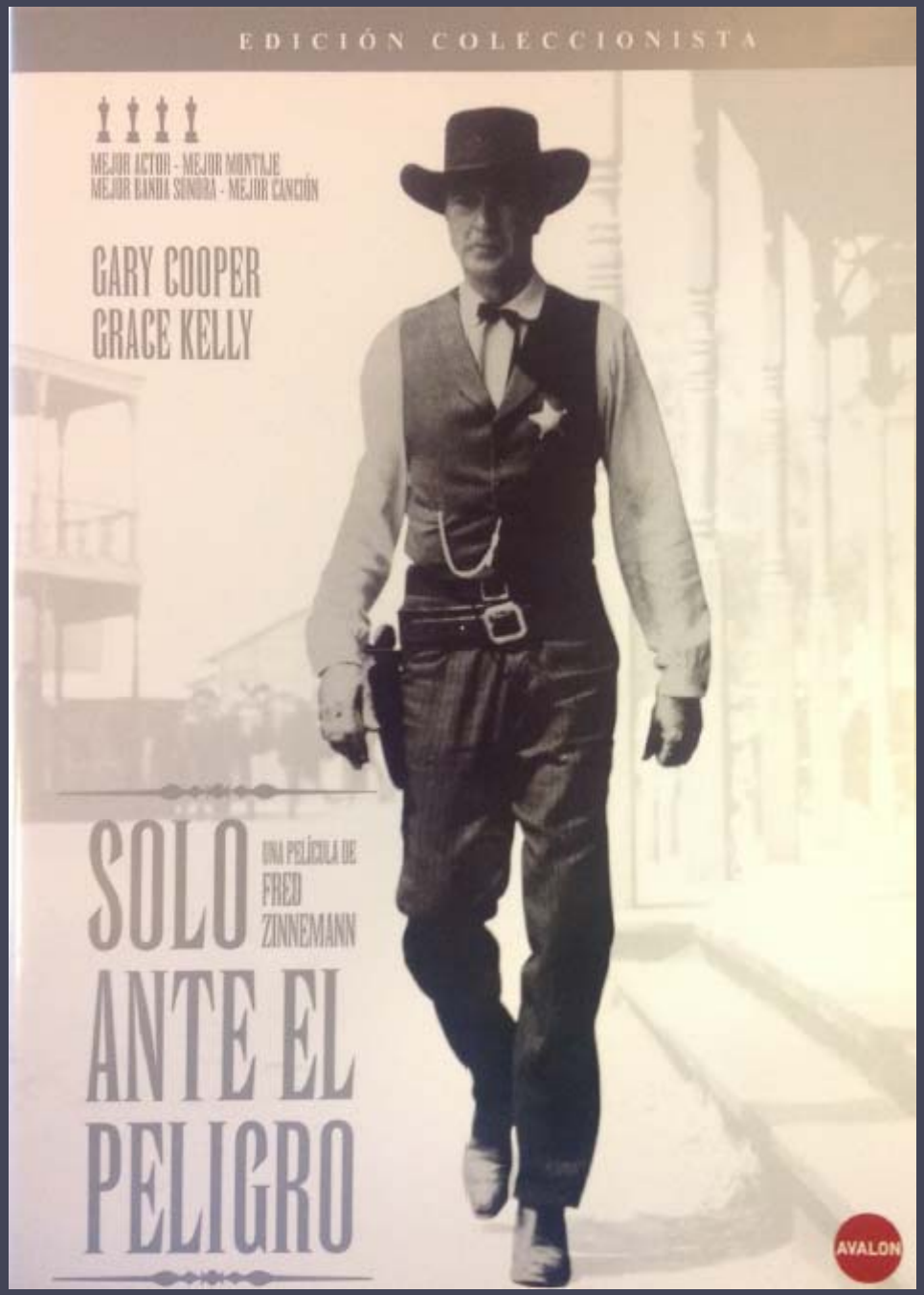
Geretti et al. Antivir Ther 2008; 13: 927-936
Doyle et al. Clin Infect Dis 2012;54(5):724–32
Haïm-Boukobza S et al. AIDS 2011; 25: 341-344.

Caso Clínico

Secuencia de la viremia



	Sem8	Sem 12	Sem16	Sem 24	Sem 48
Secuencia 1	340	99	40	52	175
Secuencia 2	340	99	52	175	40
Secuencia 3	340	99	175	40	52


EDICIÓN COLECCIONISTA
MEJOR ACTOR - MEJOR MONTAJE
MEJOR BANDA SONORA - MEJOR CANCIÓN
GARY COOPER
GRACE KELLY
SOLO ANTE EL PELIGRO
UNA PELÍCULA DE
FRED ZINNEMANN
AVALON

Carga viral plasmática del VIH-1

El objetivo de supresión de la CVP es conseguir una cifra inferior a 50 copias/mL, cifra con la que se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones[22, 23] y la duración de la respuesta virológica es mucho mayor (frente a los mantienen CVP entre 50 y 500

Fracaso virológico: Cualquiera de las siguientes situaciones a) CVP detectable a las 24 semanas de TAR, o b) si tras alcanzar CVP indetectable (<50 copias/mL) vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

5.2. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Existe cierta incertidumbre sobre el significado de valores de CVP >50 pero <200 co-

con considerable frecuencia se obtienen resultados detectables de CVP cerca de límite de detección de la técnica y por debajo de 200 copias/mL en sujetos que posteriormente mantienen nuevamente la supresión virológica sin cambio alguno en su TAR[2]. Por todo ello, algunos autores han propuesto definir fracaso virológico como dos valores consecutivos de CVP >200 copias/mL[3].

EACS
European AIDS Clinical Society

Version 6.1 - November 2012

Virological failure

Definition	Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/mL 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART [i]

Management of virological failure (VF)	If plasma HIV RNA > 50 and < 500-1000 copies/mL • Check for adherence • Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Marzo 2012

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

Virologic Definitions

Virologic suppression: A confirmed HIV RNA level below the limit of assay detection (e.g., <48 copies/mL).

Virologic failure: The inability to achieve or maintain suppression of viral replication (to an HIV RNA level <200 copies/mL).

Virologic rebound: Confirmed detectable HIV RNA (to >200 copies/mL) after virologic suppression.

Persistent low-level viremia: Confirmed detectable HIV RNA levels that are <1,000 copies/mL.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Marzo 2012

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

Viremia <48 cop/ml: → La selección de resistencias no parece que ocurra aunque hay controversia

- Viremia >48 <200 cop/ml:
- Las implicaciones clínicas son controvertidas
- Viremia en estos casos procede de células infectadas de forma latente y no de la replicación de un virus resistente
- Algunos estudios sugieren que la replicación a este nivel puede predecir un fracaso
- Análisis retrospectivo mostró que el nivel de <200 cop/ml tiene el mismo valor predictivo que el de <50.
- Test más sensibles detectan mas viremias positivas.

Razones para continuar mismo TAR