



CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA

Educación, Investigación y Salud

Discusión Interactiva:

- **Infección retroviral aguda, reciente y crónica estable: ¿Tratar o no tratar?**
- **Estudios de resistencia y tratamiento antirretroviral tempranos en pacientes *naïve*: Problemas y oportunidades, opciones terapéuticas.**

Roberto Arduino, MD. – José Luis Blanco, MD. – Jorge L. Martínez-Cajas, MD.

Introducción y Moderación: Jaime Galindo, MD.

XVII CURSO INTERNACIONAL DEL SIDA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS
3ª Colaboración Canada – Colombia para investigación en VIH/Sida
Diciembre 2 de 2011, Santiago de Cali-Colombia.

Nota editorial:

A continuación se presentan las preguntas claves que se plantearon a los panelistas y participantes de esta discusión interactiva: inicialmente con las respuestas basadas en conocimientos previos, seguidas por los comentarios de los panelistas y, al final, las respuestas de los asistentes después del aprendizaje obtenido.

DISCUSIÓN INTERACTIVA - Interactive Discussion:

Infección retroviral aguda, reciente y crónica estable: ¿Tratar o no tratar?
Estudios de resistencia y tratamiento antirretroviral tempranos en pacientes *naïve*: Problemas y oportunidades, opciones terapéuticas.

Acute and recent retroviral infections ¿To treat or not to treat?

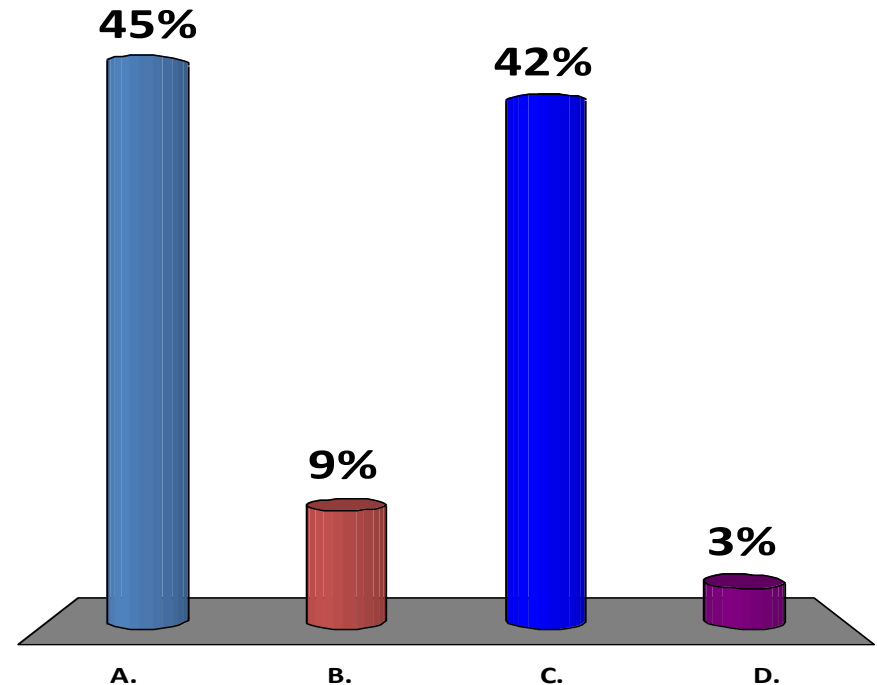
Studies on resistance and early antiretroviral treatment in ART-naïve patients: Challenges and opportunities, therapeutic options.

Drs. Roberto Arduino, MD., José Luis Blanco, MD., Jorge L. Martínez-Cajas, MD.

Introducción y Moderación (Background and Moderation): Jaime Galindo, MD.

1. ¿Apoya usted que a los pacientes con Infección Retroviral Aguda reciente (menos de 6 meses a 1 año) se les deba ofrecer tratamiento ARV lo más tempranamente posible?

- A. Sí.
- B. NO.
- C. Puede depender de muchos otros factores.
- D. No sé, vine a aprender.



DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

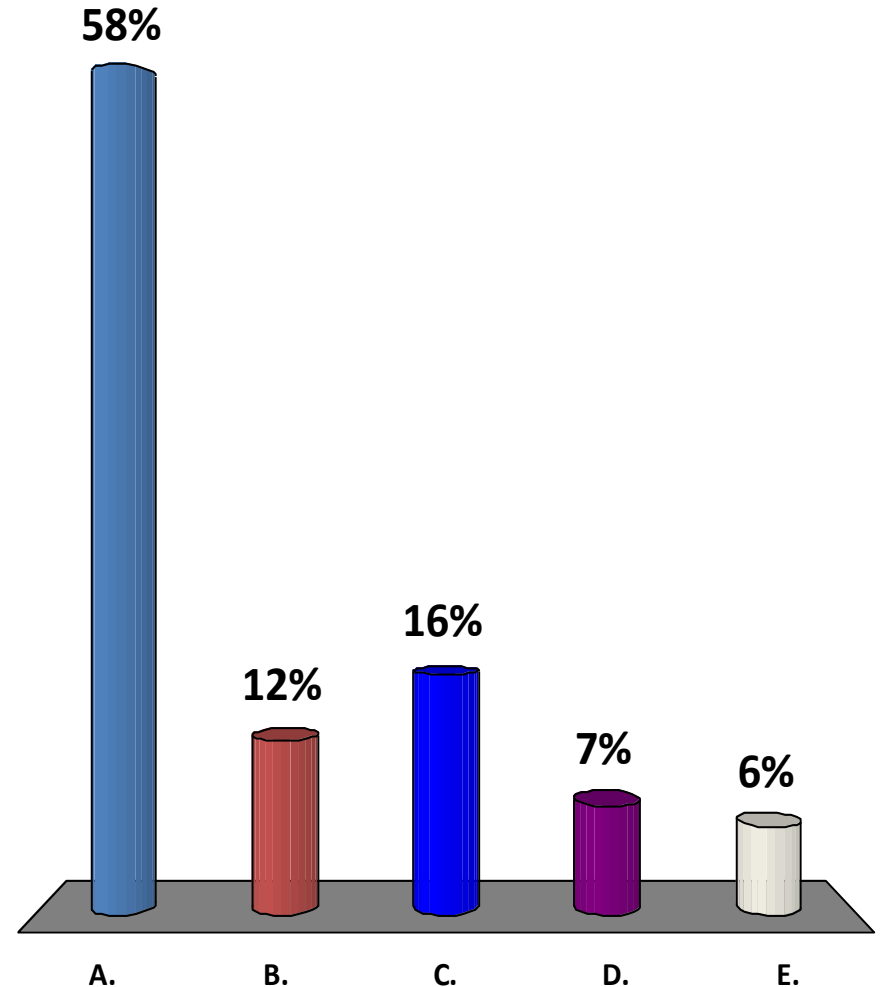
(Panelistas)

Notas editoriales:

- Se discute sobre la diferencia entre la Infección Retroviral Aguda (primeras 4-8 semanas desde el momento de la infección, frecuentemente con síntomas clínicos, carga viral muy elevada, inmunidad aún no muy afectada y pruebas serológicas de anticuerpos generalmente negativas o indeterminadas), y la Infección crónica establecida reciente (entre las 8 semanas y los primeros 6-12 meses) o de larga duración (más de 12 meses).
- Hay acuerdo sobre que es recomendable ofrecer tratamiento antirretroviral temprano a pacientes con Infección Retroviral Aguda, para contribuir tanto a preservar el sistema inmune como a reducir el riesgo de transmisión. Igualmente, cuando más allá de la etapa aguda persiste carga viral elevada y afectación progresiva de los conteos de linfocitos CD4 / CD8, se recomienda ofrecer tratamiento.
- Para pacientes con infección crónica establecida, el ofrecimiento de tratamiento puede depender de muchos otros factores, principalmente de la disposición y seguridad de acceso, evolución viral e inmune, y presencia de comorbilidades, entre otros.

2. ¿En cuál de las siguientes condiciones de pacientes VIH+ asintomáticos, usted ofrecería iniciar tratamiento antirretroviral?

- A. Si CD4 <350 células/mm³ SIEMPRE.
- B. Si CD4 < 500 células/mm³ SIEMPRE.
- C. Si CD4 < 500 células/mm³ SIEMPRE y si CD4 >500 ALGUNAS VECES.
- D. Solamente si CD4 <200 ó 250 células/mm³.
- E. No sé, vine a aprender.



DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

(Panelistas)

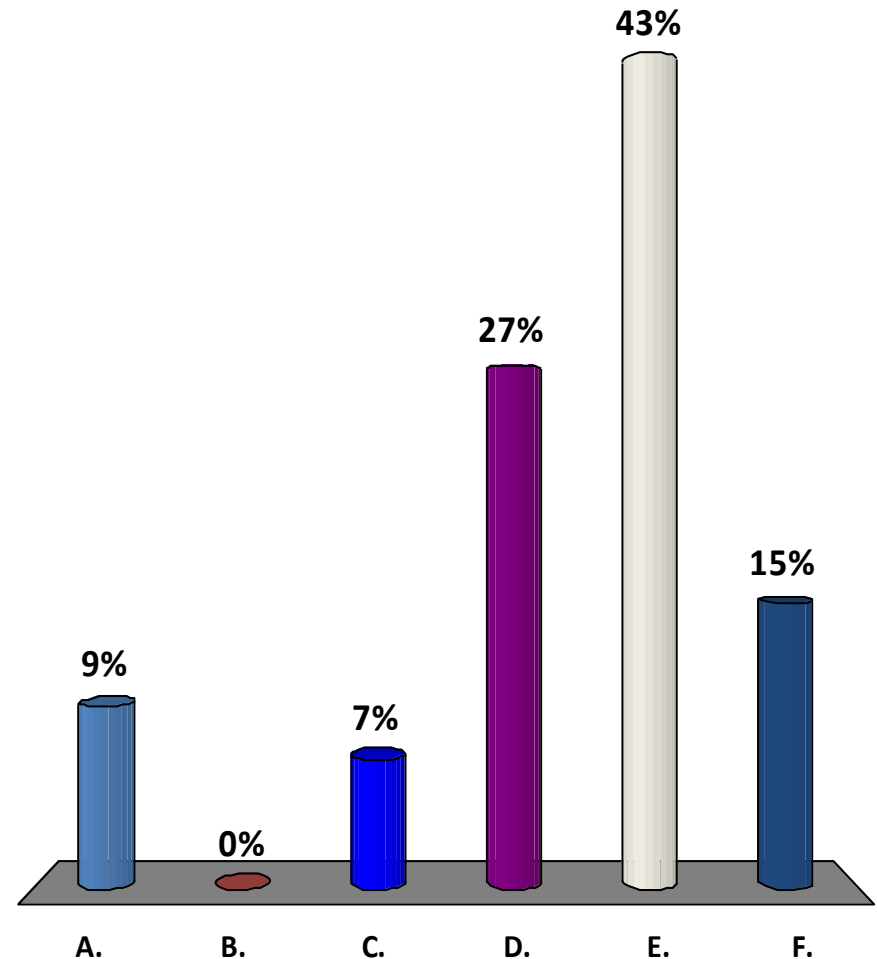
Notas editoriales:

➤ Aunque existe consenso sobre que, en pacientes asintomáticos, siempre que los CD4 se encuentren por debajo de 350 células/mm³, se debe ofrecer tratamiento, también es altamente recomendable ofrecerlo e iniciarlo más tempranamente cuando los CD4 estén por debajo de 500 células e incluso en pacientes con niveles superiores a 500 que estén presentando disminución sostenida de los mismos y/o que tengan otras indicaciones (tales como riesgo cardiovascular intermedio o alto, pareja serodiscordante, coinfecciones, entre otras).

➤ Se acuerda que la mejor opción de respuesta es que, para pacientes asintomáticos con infección crónica establecida, se recomienda ofrecer tratamiento temprano (siempre que los CD4 sean <500 y algunas veces con CD4 >500), tomando siempre en cuenta todos los factores individuales que puedan incidir sobre la adherencia (tales como disposición y motivación del paciente, facilidades de acceso a los medicamentos y servicios, entre otros).

3. ¿En cuál de las siguientes situaciones usted solicitaría Estudio Genotípico de Resistencias antes de iniciar el primer tratamiento ARV?

- A. Principalmente en pacientes con infección retroviral aguda menor de 1 año.
- B. Principalmente en hombres, con cualquier estadio de la infección.
- C. Solamente en mujeres que se encuentren en embarazo.
- D. Solamente en quienes tengan pareja VIH+ con alguna falla o resistencia.
- E. En todo paciente sin exposición previa a ARV y que vaya a iniciar pronto.
- F. No sé, me confundo, vine a aprender.



DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

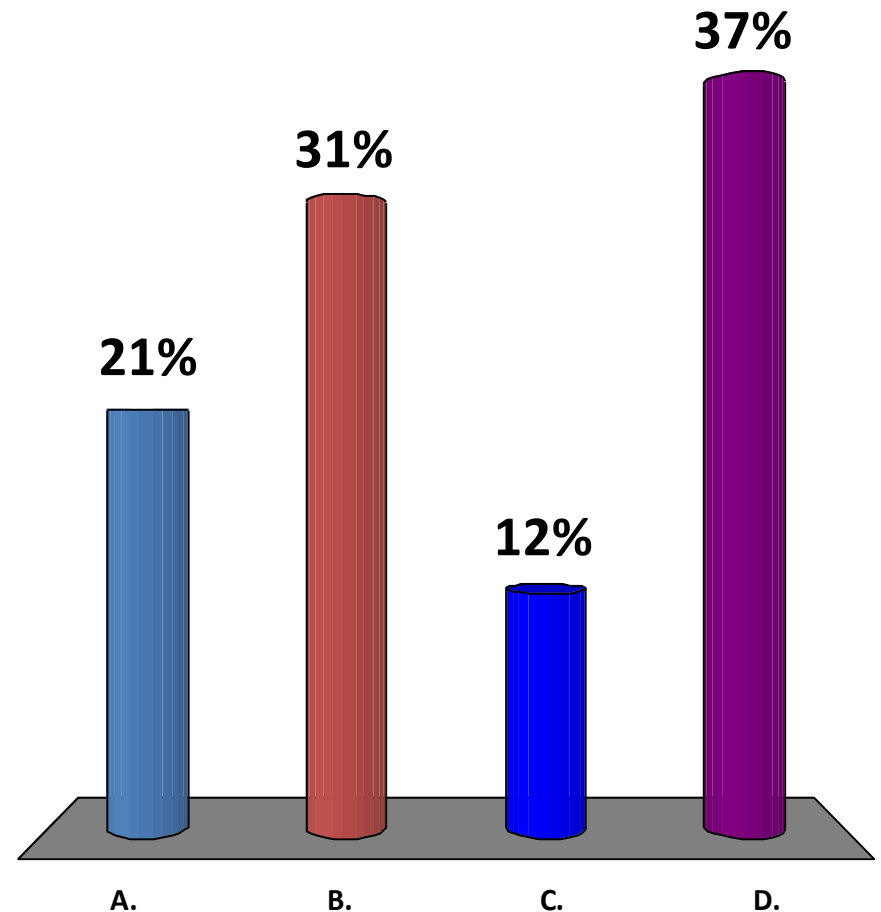
(Panelistas)

Notas editoriales:

- Preliminarmente se reconoce que el rendimiento diagnóstico del estudio genotípico de resistencias en pacientes no expuestos a tratamiento antirretroviral, para detectar mutaciones asociadas con disminución de la susceptibilidad a medicamentos, es mejor cuando el estudio se practica durante los primeros 6 meses o máximo 1 año a partir de la adquisición de la infección retroviral.
- Por otra parte es aceptado que, cuando la frecuencia de resistencias transmitidas en un determinado contexto socio demográfico es superior a 4%, se recomienda practicar siempre el estudio genotípico previo al inicio del primer régimen de tratamiento.
- Los resultados preliminares de un estudio llevado a cabo por la Corporación de Lucha Contra el Sida en la ciudad de Cali-Colombia durante los años 2008-2010, que se presentan parcialmente a continuación, generarán algunos comentarios adicionales a manera de “lecciones aprendidas” para fomentar el uso racional del estudio genotípico de resistencias en pacientes colombianos no expuestos a tratamiento.

4. ¿Cuál de las siguientes clases de ARVs sería la más afectada por alguna resistencia en pacientes colombianos “naïve”?

- A. Los NRTIs.
- B. Los NNRTIs.
- C. Los IPs.
- D. No sé, vine a aprender

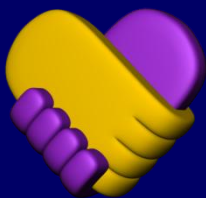


DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

(Panelistas)

Notas editoriales:

- Existe una gran variabilidad en los diferentes resultados obtenidos por estudios internacionales sobre resistencias transmitidas en pacientes no expuestos a tratamiento, que depende del período de tiempo en el cual se midieron las frecuencias, la historia de uso y acceso efectivo a los antirretrovirales en diferentes regiones, los niveles de adherencia de las poblaciones expuestas a los diversos regímenes, entre otros factores.
- Es muy poca la información disponible en Colombia sobre el tema; el tiempo de exposición de los pacientes VIH+ a los tratamientos es relativamente corto (<10 años para la mayoría), la “primera línea” de tratamiento que se utiliza con mayor frecuencia se basa en 2 análogos nucleosídicos de la transcriptasa reversa + 1 análogo no nucleosídico, y persisten importantes barreras de acceso que limitan la adherencia de los pacientes a los servicios y medicamentos.
- Los resultados preliminares de un estudio llevado a cabo por la Corporación de Lucha Contra el Sida en la ciudad de Cali-Colombia durante los años 2008-2010, que se presentan parcialmente a continuación, generarán algunas “lecciones aprendidas” sobre la posible afectación de los diferentes medicamentos y clases de antirretrovirales en pacientes colombianos no expuestos a tratamiento.



CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA

Educación, Investigación y Salud

“Ayudar a proteger y conservar la vida humana es nuestra razón de ser”

RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES BAJO ATENCIÓN INTEGRAL DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA, 2002-2012 Datos Preliminares Pacientes “Naïve”, 2008-2010

XVII CURSO INTERNACIONAL DEL SIDA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS
3ª Colaboración Canada – Colombia para investigación en VIH/Sida
Noviembre 30 de 2011, Santiago de Cali-Colombia.

Jaime Galindo MD., Héctor F. Muses MSc., Pablo Galindo MD., Juan F. Agudelo QF.
Grupo de Investigación “Educación y Salud en VIH/Sida”
Corporación de Lucha Contra el Sida

CÓDIGO No. CO-SC 3941-1



“Diseño y desarrollo de programas y servicios para actualización académica, investigación y atención integral aplicadas al VIH/SIDA: - Servicios de Actualización Académica de alto nivel en VIH/SIDA y enfermedades concomitantes. -Proyectos y líneas de Investigación en ciencias sociales y biomédicas, en el campo del VIH/SIDA. -Prestación de servicios ambulatorios de salud para el tratamiento integral especializado del VIH/SIDA, en: Medicina interna, infectología y servicio farmacéutico de mediana complejidad; psicología, medicina general y nutrición y dietética, de baja complejidad; asesoría médica internacional, asesoría integral (trabajo social, psicología, enfermería y química farmacéutica), grupos de apoyo y toma de muestras de laboratorio clínico general y especializado para el diagnóstico y seguimiento de la infección por el VIH/SIDA”.



RESULTADOS PRELIMINARES
PERFIL DE RESISTENCIA PACIENTES NAÏVE DE
CLS, 2008-2010. (n = 152)

Sociodemográficos	Frecuencia	Porcentaje
Edad al momento del genotipo		
<i>(Promedio: 32 años ± 10.2)</i>		
18 - 29	73	48,0
30 - 39	47	30,9
40 - 49	22	14,5
>= 50	10	6,6
Sexo		
Masculino	115	75,7
Femenino	37	24,3

Características relacionadas con el VIH/Sida	Frecuencia	Porcentaje
Hospitalizaciones previas		
No	133	87,5
Si	19	12,5
Estado inicial de enfermedad		
No avanzado	116	76,3
Avanzado	36	23,7
Estado clínico inicial al genotipo		
No avanzado	114	75,0
Avanzado	38	25,0
Tiempo de Dx. al momento del genotipo		
<=1 año	123	80,9
1 a 3	19	12,5
3 a 5	6	3,9
>5 años	4	2,6
Tiempo probable desde la Infección Retroviral Aguda		
<1 año	69	45
>1 año	83	55

MUTACIONES ENCONTRADAS

Mutaciones (Bennet,2009)	Nº pacientes	Porcentaje
F77L	3	2,0%
M46L	3	2,0%
K103N	2	1,3%
M41L	1	,7%
K70R	1	,7%
L74V	1	,7%
L210W	1	,7%
T215D	1	,7%
K103S	1	,7%
Total pacientes (152)	14	9,2%

De las mutaciones que no son consideradas por Bennet para pacientes Naïve, la mayor frecuencia fue para V118I (23%), L63P (10.5%), L10I (9.2%), A71T (9.2%), I62V (7.9%), I93L (7.9%), V77I (7.2%). **Llama la atención la V108I (2.6%) y A62V(0.7%).**

Proporción de pacientes con resistencia. (según data-base Stanford)

Pacientes Naïve con algún nivel de resistencia		
	Número de pacientes	Porcentaje
Ninguna	134	88,2
Algún nivel de resistencia	18	11,8
Total	152	100,0

Al evaluar la resistencia total (alto nivel) se encontró prevalencia del **2%**.

Pacientes Naïve con algún nivel de resistencia por tiempo probable de infección retroviral aguda

	Tiempo probable infección retroviral aguda				Valor p
	>1 Año		<1 Año		
Nivel de resistencia	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje	
Ninguna	77	92,8	57	82,6	0,076
Algún nivel de resistencia	6	7,2	12	17,4	
Total	83	100,0	69	100	

Proporción de pacientes con resistencia a una clase de antirretrovirales, a dos y a mas de dos.

Medicamentos con algún nivel de resistencias

Medicamentos afectados	Numero de pacientes	Porcentaje
Nucleósidos		
Ninguno	144	94,7
AZT-D4T	1	0,7
ABC-DDI	1	0,7
D4T-DDI	1	0,7
ABC-AZT-D4T-DDI	2	1,3
3TC-FTC	1	0,7
3TC-D4T-DDI-FTC	1	0,7
ABC-AZT-D4T-DDI-TDF	1	0,7
No-Nucleósidos		
Ninguno	144	94,7
EFV-NVP	5	3,3
EFV-ETR-NVP	3	2
IPs		
Ninguno	148	97,4
ATZr-FPVr-IDVr-LPVr-NFVr	3	2
TPVr	1	0,7

Clases de medicamentos afectados con algún nivel de resistencia

CLASES	Numero de pacientes	Porcentaje
Ninguna	134	88,2
Nucleósidos	6	3,9
<u>No-Nucleósidos</u>	<u>7</u>	<u>4,6</u>
Nucleósidos y No-Nucleósidos	1	,7
IPs	3	2,0
Nucleósidos e IPs	1	,7
Total	152	100,0

MODELO MULTIVARIADO

Resultados Modelo de regresión logística multivariada, variable dependiente algún nivel de resistencia.

<u>Algún Nivel de Resistencia</u>	Odds Ratio	P>z	[95% Conf.	Interval]
Tiempo de Infección Retroviral Aguda			Lim. Inferior	Lim. Superior
> 1 año	Referencia			
< 1 año	7,26	0,005	1,800	29,26
Relación CD4/CD8 al momento del genotipo				
≥ 0,5	Referencia			
< 0,5	9	0,048	1,020	79,80

Todo lo anterior después de ajustar por variables socio demográficas, hábitos, parejas sexuales, hospitalizaciones y clínicas relacionados con el VIH/Sida.

De estos pacientes con genotipo previo al tratamiento hemos aprendido preliminarmente:

- La resistencia es más alta que la encontrada en otros estudios en Colombia, y se aproxima a la encontrada en países con alto uso de ARV.
- La resistencia fue más frecuentemente encontrada en pacientes con probable infección retroviral aguda reciente <1 año.
- Se encontró asociación con relación CD4/CD8 baja.
- Probablemente la clase de medicamentos afectada con mayor frecuencia es la de los Análogos No-Nucleósidos (NNRTIs).
- Con la frecuencia de resistencias encontrada, se sugiere ofrecer estudio genotípico a todos los pacientes, previo al inicio de tratamiento, principalmente a quienes tengan evidencias de haber adquirido la infección por VIH hace menos de un año.

AGRADECIMIENTOS

- A todo el equipo institucional de la CLS.
- A los asesores, Drs. Roberto Arduino (U. Texas), José Luis Blanco (U. Barcelona), Jorge L. Martínez-Cajas (Queen's University) y Francisco J. Gutiérrez (U. de Antioquia).
- A TODAS y TODOS USTEDES POR SU ATENCIÓN Y PARTICIPACIÓN.
- MUY ESPECIALMENTE A TODOS LOS PACIENTES *NAÏVE* BAJO ATENCIÓN INTEGRAL QUE PARTICIPARON.

Mil Gracias!

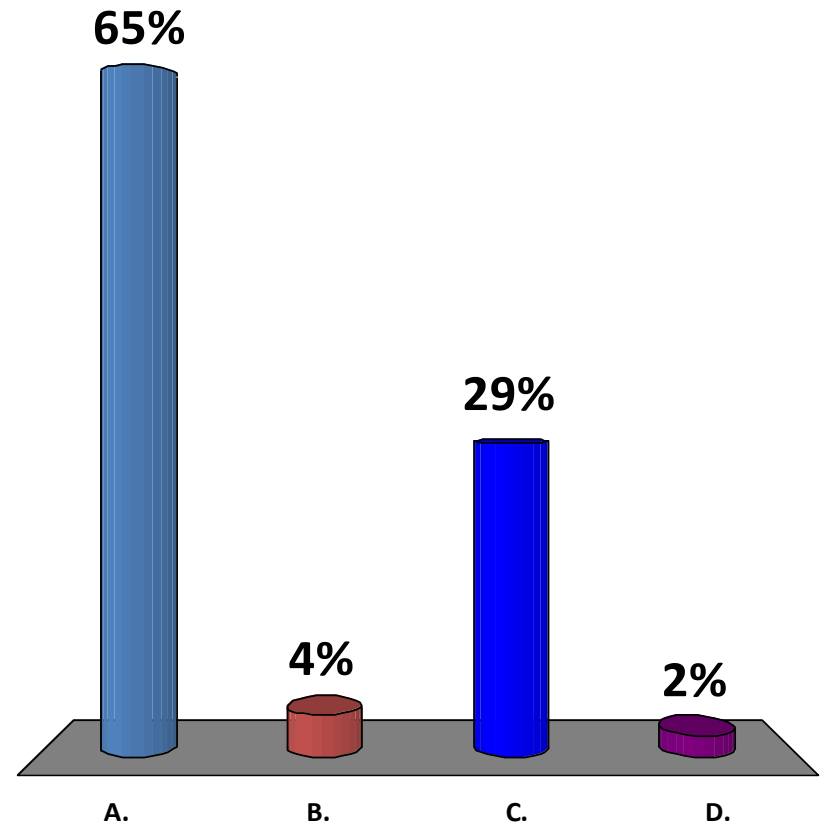
“COLOFÓN”
PREGUNTAS FINALES

1. ¿Apoya usted que a los pacientes con Infección Retroviral Aguda reciente (menos de 6 meses a 1 año) se les deba ofrecer tratamiento ARV lo más tempranamente posible?

- A. Sí.
- B. NO.
- C. Puede depender de muchos otros factores.
- D. Lo siento tengo muchas dudas, NO APRENDÍ.

Nota editorial final:

Se acepta por el 94% de los participantes que es altamente recomendable ofrecer tratamiento temprano a todo paciente con Infección Retroviral Aguda, y que siempre el inicio efectivo del tratamiento puede y debe depender de muchos otros factores.

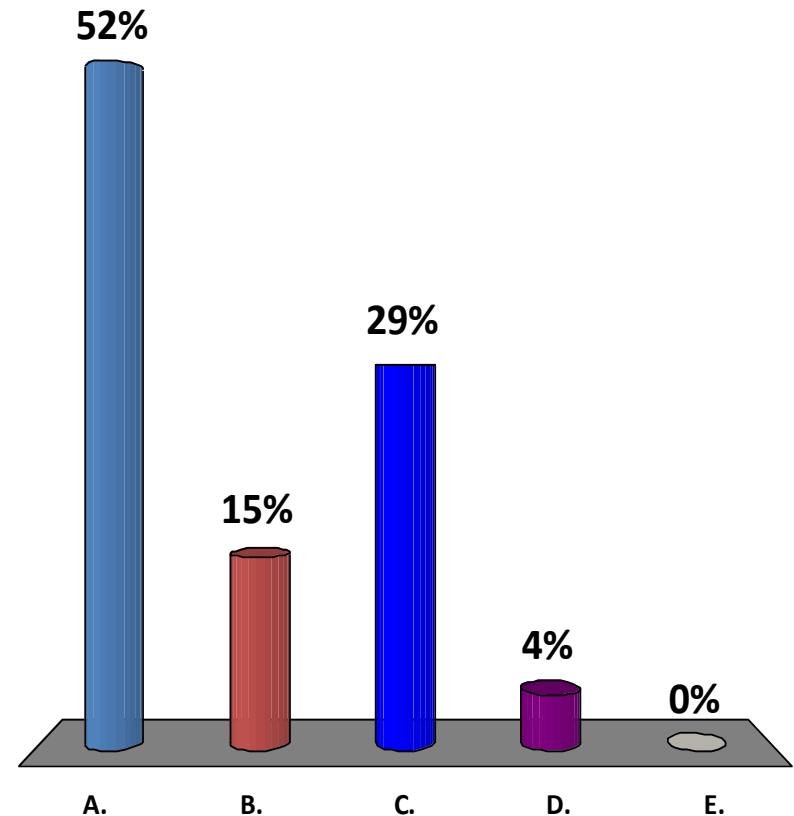


2. ¿En cuál de las siguientes condiciones de pacientes VIH+ asintomáticos, usted ofrecería iniciar tratamiento antirretroviral?

- A. Si CD4 <350 células/mm³ SIEMPRE.
- B. Si CD4 < 500 células/mm³ SIEMPRE.
- C. Si CD4 < 500 células/mm³ SIEMPRE y si CD4 >500 ALGUNAS VECES.
- D. Solamente si CD4 <200 ó 250 células/mm³.
- E. Lo siento, No aprendí.

Nota editorial final:

La gran mayoría (96%) recomiendan ofrecer tratamiento siempre que los CD4 <500 (principalmente si son <350) y algunas veces aún cuando sean >500.

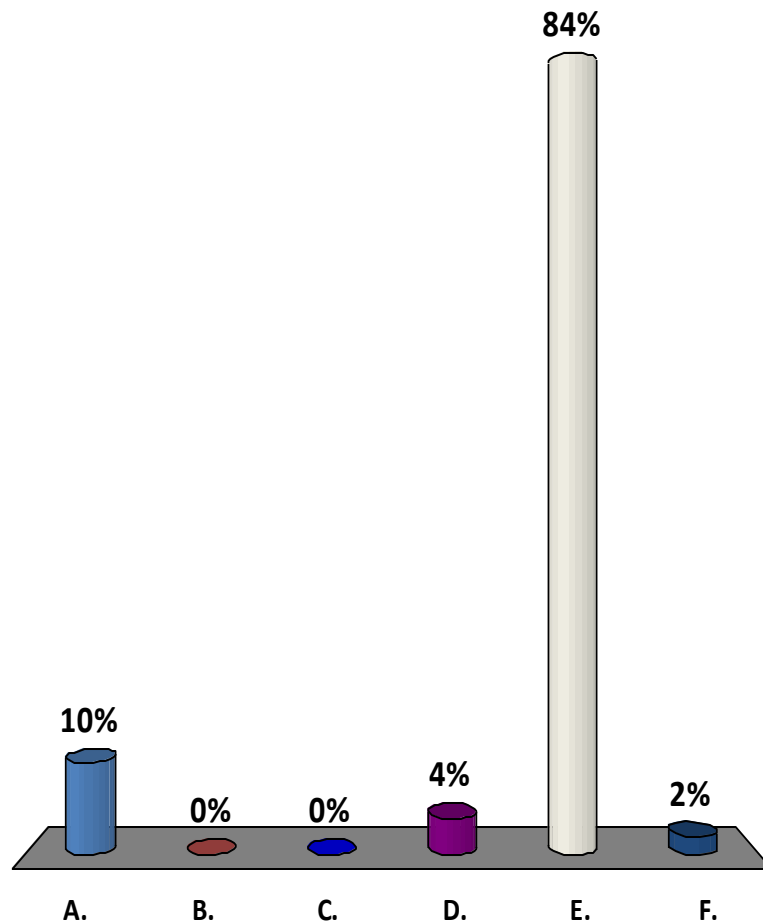


3. ¿En cuál de las siguientes situaciones usted solicitaría Estudio Genotípico de Resistencias antes de iniciar el primer tratamiento ARV?

- A. Principalmente en pacientes con infección retroviral aguda menor de 1 año.
- B. Principalmente en hombres, con cualquier estadio de la infección.
- C. Solamente en mujeres que se encuentren en embarazo.
- D. Solamente en quienes tengan pareja VIH+ con alguna falla o resistencia.
- E. En todo paciente sin exposición previa a ARV y que vaya a iniciar pronto.
- F. Lo siento, No aprendí.

Nota editorial final:

El 94% de los participantes recomiendan utilizar el estudio de resistencias, previo al inicio del primer régimen de tratamiento, en todo paciente que vaya a iniciar pronto y en quienes ingresen a la atención con menos de 1 año desde la infección aguda (aún cuando no inicien tratamiento pronto).

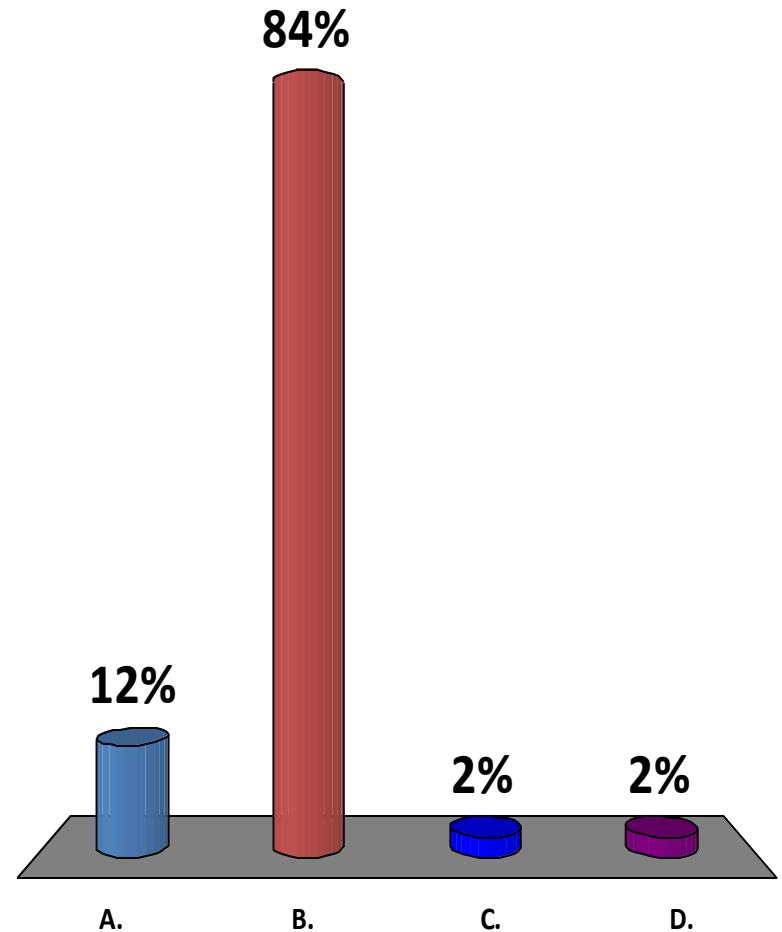


4. ¿Cuál de las siguientes clases de ARVs sería la más afectada por alguna resistencia en pacientes colombianos “naïve”?

- A. Los NRTIs.
- B. Los NNRTIs.
- C. Los IPs.
- D. Lo siento, No aprendí.

Nota editorial final:

De los resultados preliminares del estudio presentado y teniendo en cuenta el contexto histórico reciente de uso de antirretrovirales en Colombia, se aprendió por la gran mayoría de los participantes (84%) que la clase de estos medicamentos más afectada por alguna resistencia transmitida en pacientes “naïve” es la de los análogos no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTIs).





MIL GRACIAS...