

Desmitificar la virología: la relación entre el ciclo de vida del VIH y el TAR

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *touchIME no avala los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME*
- *touchIME no acepta responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

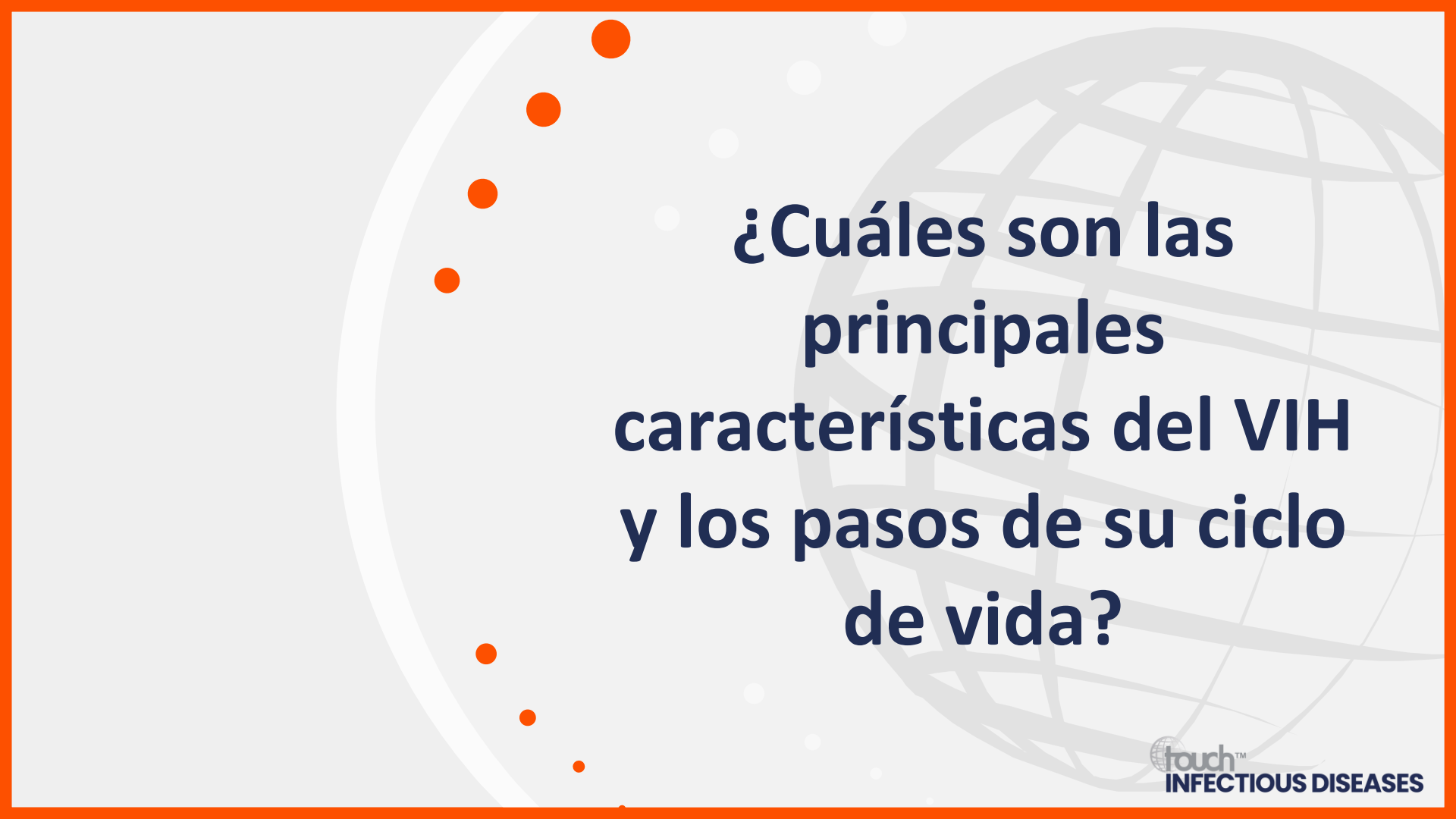


La virología del VIH y las bases de la replicación viral

Prof. Anne-Mieke Vandamme

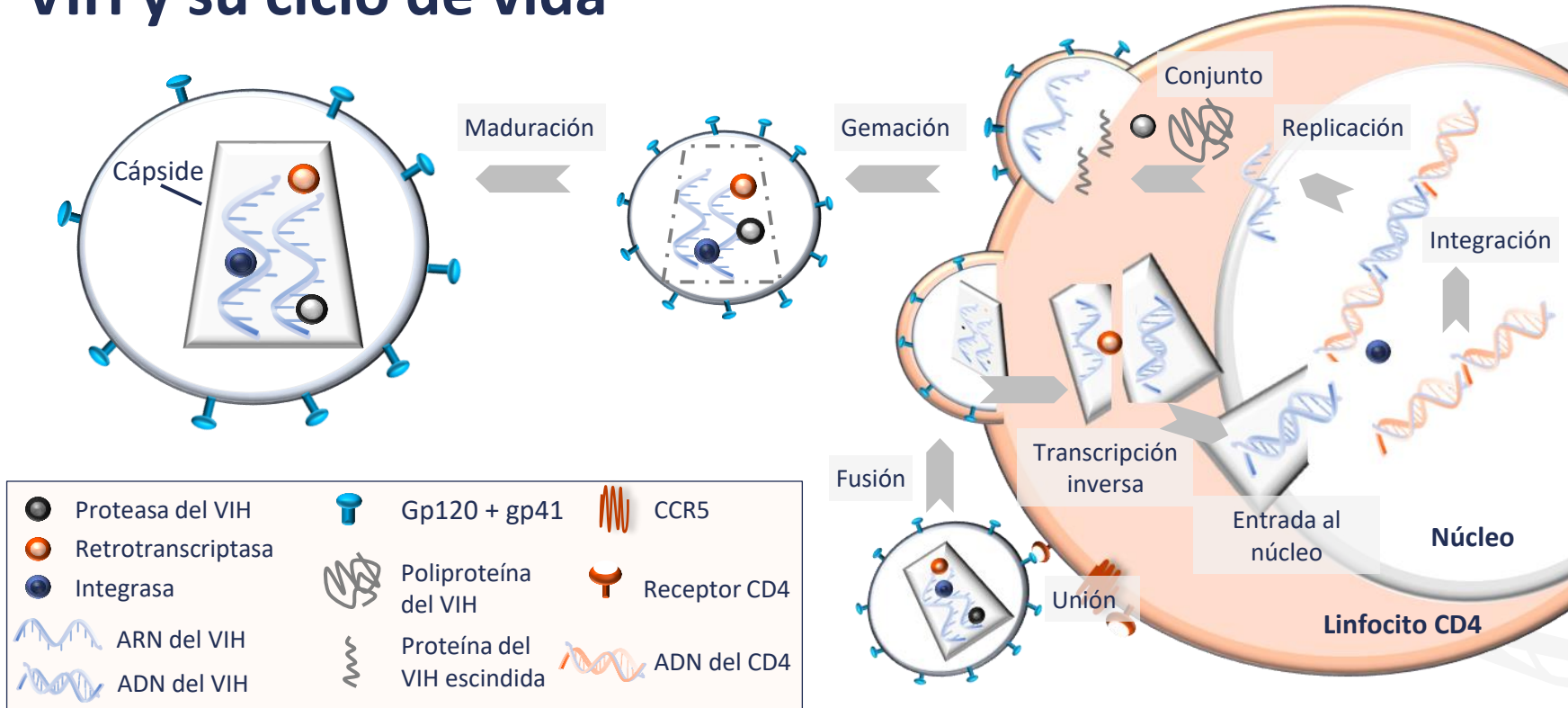
Universidad Católica de Lovaina,
Bélgica





¿Cuáles son las principales características del VIH y los pasos de su ciclo de vida?

VIH y su ciclo de vida¹⁻⁴




Adaptado de: Fanales-Belasio E, et al. *Ann Ist Super Sanità.* 2010;46:5–14; HIVinfo.NIH.gov. The HIV life cycle.

Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (último acceso el 2 de julio de 2024).

CCR5, receptor de quimiocina CC tipo 5; CD, grupo de diferenciación; gp, glucoproteína.

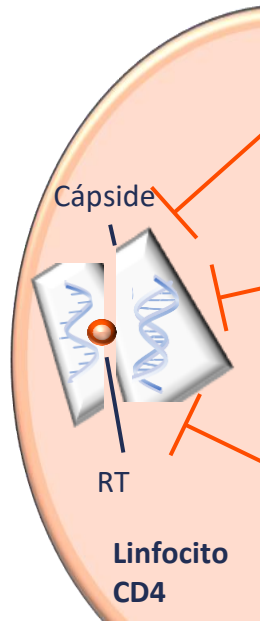
1. Fanales-Belasio E, et al. *Ann Ist Super Sanità.* 2010;46:5–14; 2. Le Hingrat Q, et al. *Front Immunol.* 2021;12:695674; 3. Yang H, et al. *Cell Biosci.* 2012;2:32;

4. HIVinfo.NIH.gov. The HIV life cycle. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (último acceso el 2 de julio de 2024).

The background consists of a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, and a white curved line that partially encircles the globe. The overall color scheme is light gray, white, and orange.

¿Qué factores intracelulares limitan la integración y replicación del VIH?

Restricción intracelular del VIH



TRIM5 α

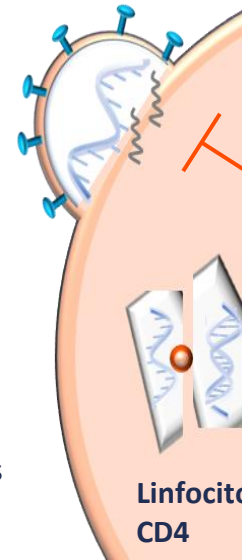
- Se dirige a las cápsides para la degradación proteasómica y activa la señalización inmunitaria innata

APOBEC3G

- Suprime la síntesis de ADN viral y provoca mutaciones en el ADN viral
- **Contrarrestada por el Vif de la proteína del VIH-1**

SAMHD1

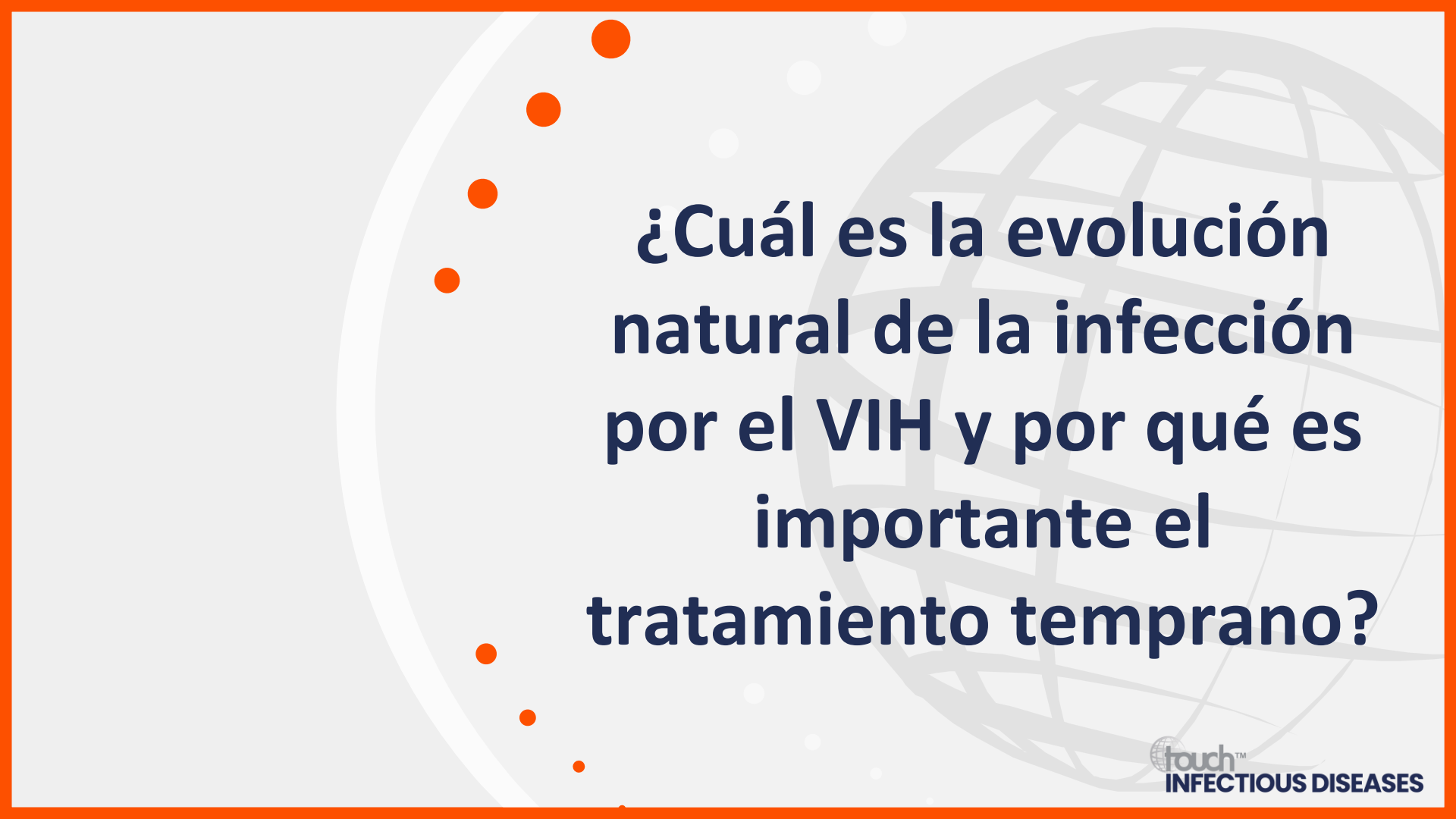
- Reduce la concentración de nucleótidos por debajo de los niveles necesarios para la síntesis de ADN viral



Teterina

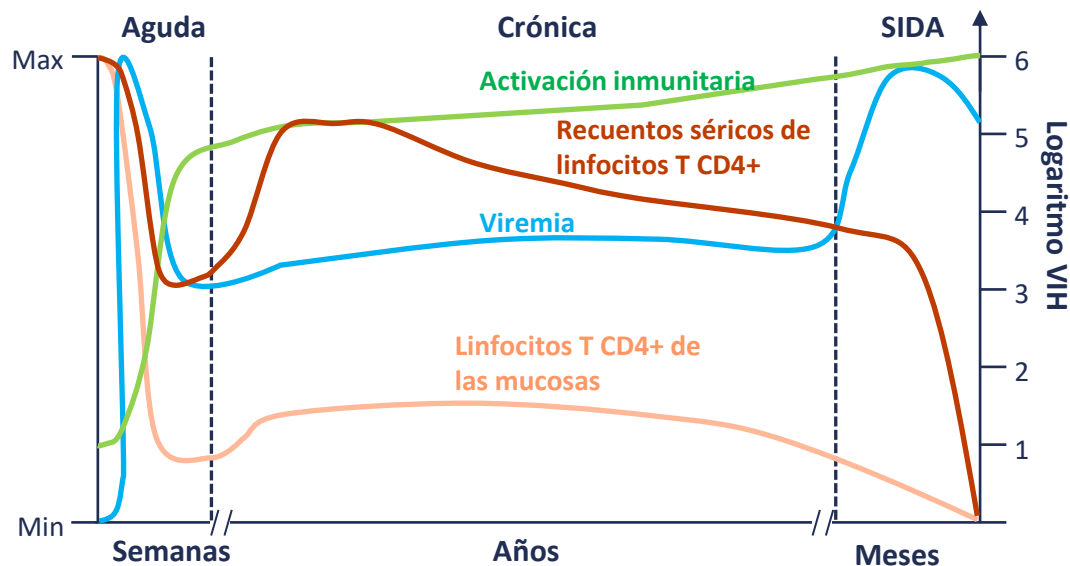
- Inhibe la liberación viral
- **Contrarrestada por la Vpu de la proteína del VIH-1**

La interacción entre los factores de restricción celular y el VIH-1 se produce en cada fase de su ciclo de vida; el virus utiliza una combinación de evasión y antagonismo para lograr la infección y la replicación

The background consists of a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines, centered on the right side. On the left side, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall background is a light gray gradient.

¿Cuál es la evolución natural de la infección por el VIH y por qué es importante el tratamiento temprano?

La dinámica de la infección por el VIH no tratada^{1,2}



La patogenia del VIH está impulsada por:

- Disminución de linfocitos T CD4
- Inflamación/activación inmunitaria

El inicio temprano del TAR tiene el potencial de:

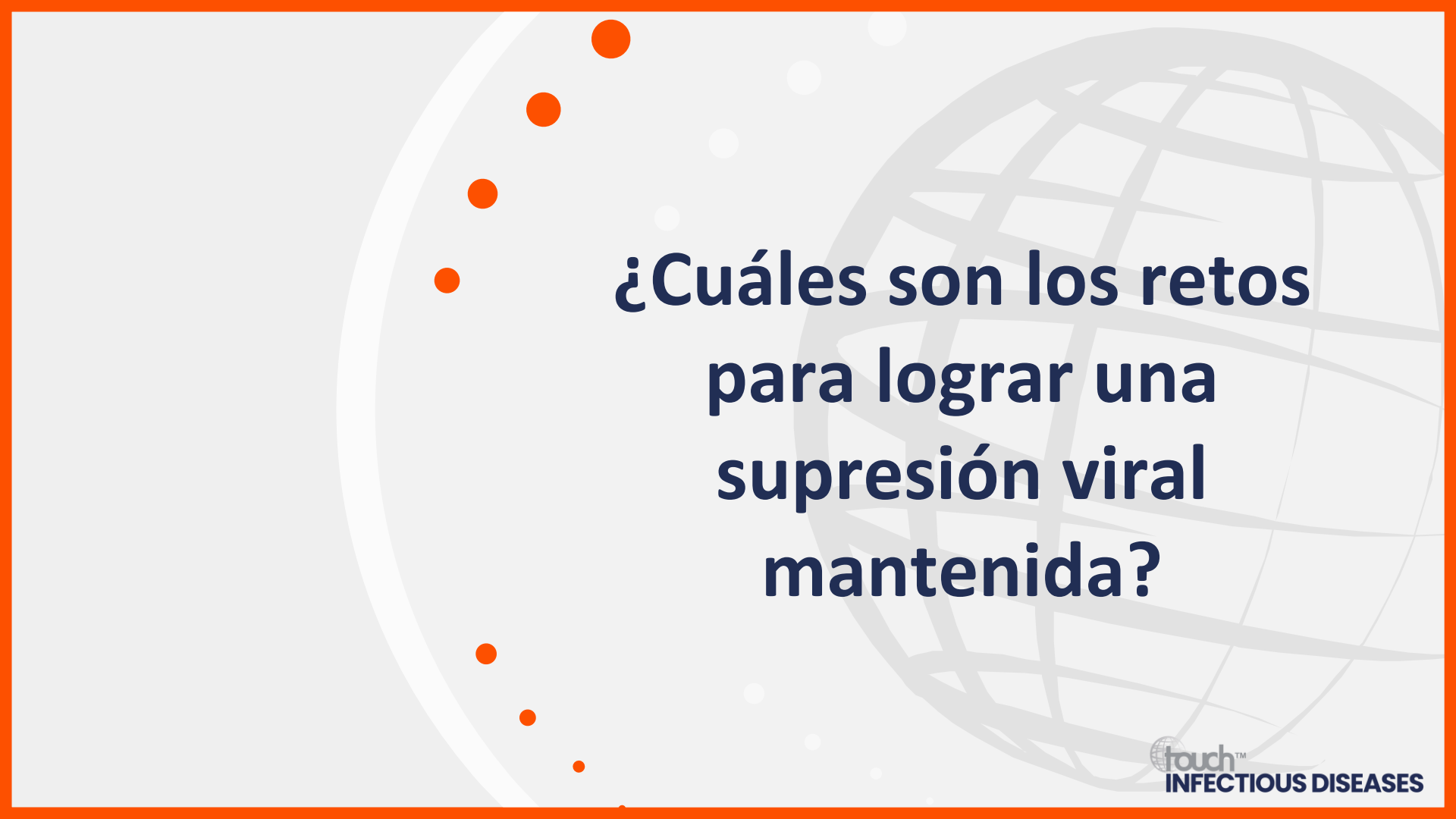
- Favorecer la restauración del grupo de linfocitos T CD4 en la mucosa intestinal
- Limitar el tamaño y la diversidad genética³ del reservorio viral
- Preservar la función inmunitaria⁴

Adaptado de: Grossman Z, et al. *Nat Med.* 2006;12:289–95. Reproducido con autorización de Springer Nature.

TAR, tratamiento antirretroviral; CD, grupo de diferenciación.

1. Grossman Z, et al. *Nat Med.* 2006;12:289–95; 2. Le Hingrat Q, et al. *Front Immunol.* 2021;12:695674;

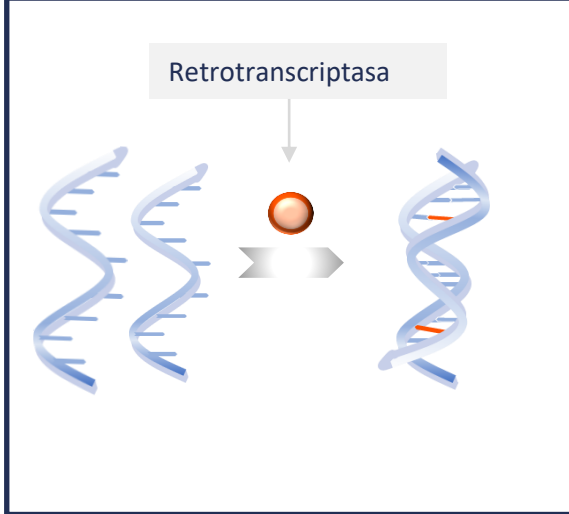
3. Simonetti FR, Kearney MF. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:49–54; 4. Moir S, et al. *Blood.* 2010;116:5571–9.



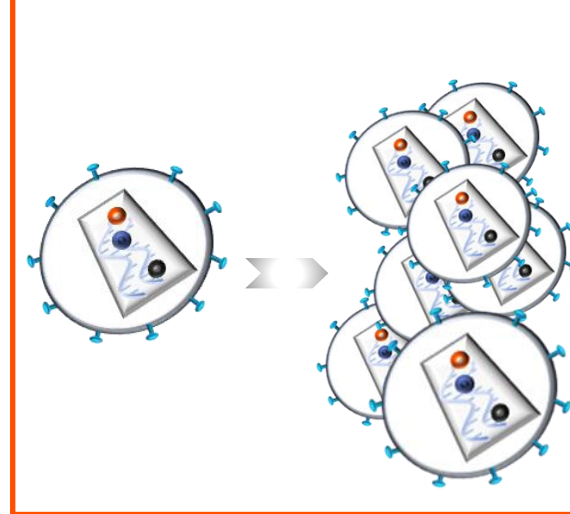
**¿Cuáles son los retos
para lograr una
supresión viral
mantenida?**

Procesos que provocan diversidad genética en el VIH

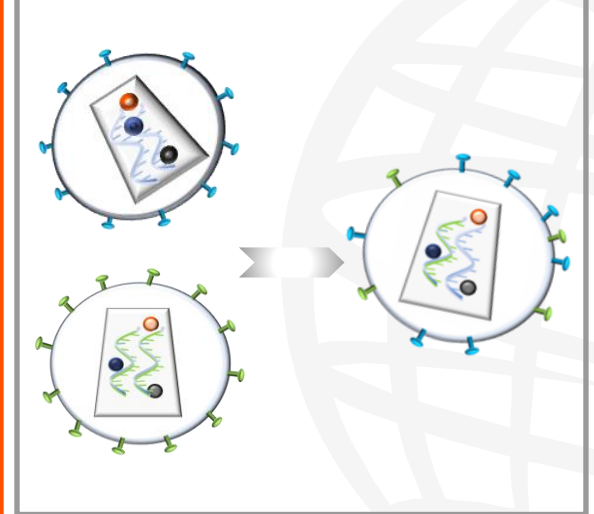
Transcripción inversa propensa a errores



Replicación viral rápida



Recombinación viral



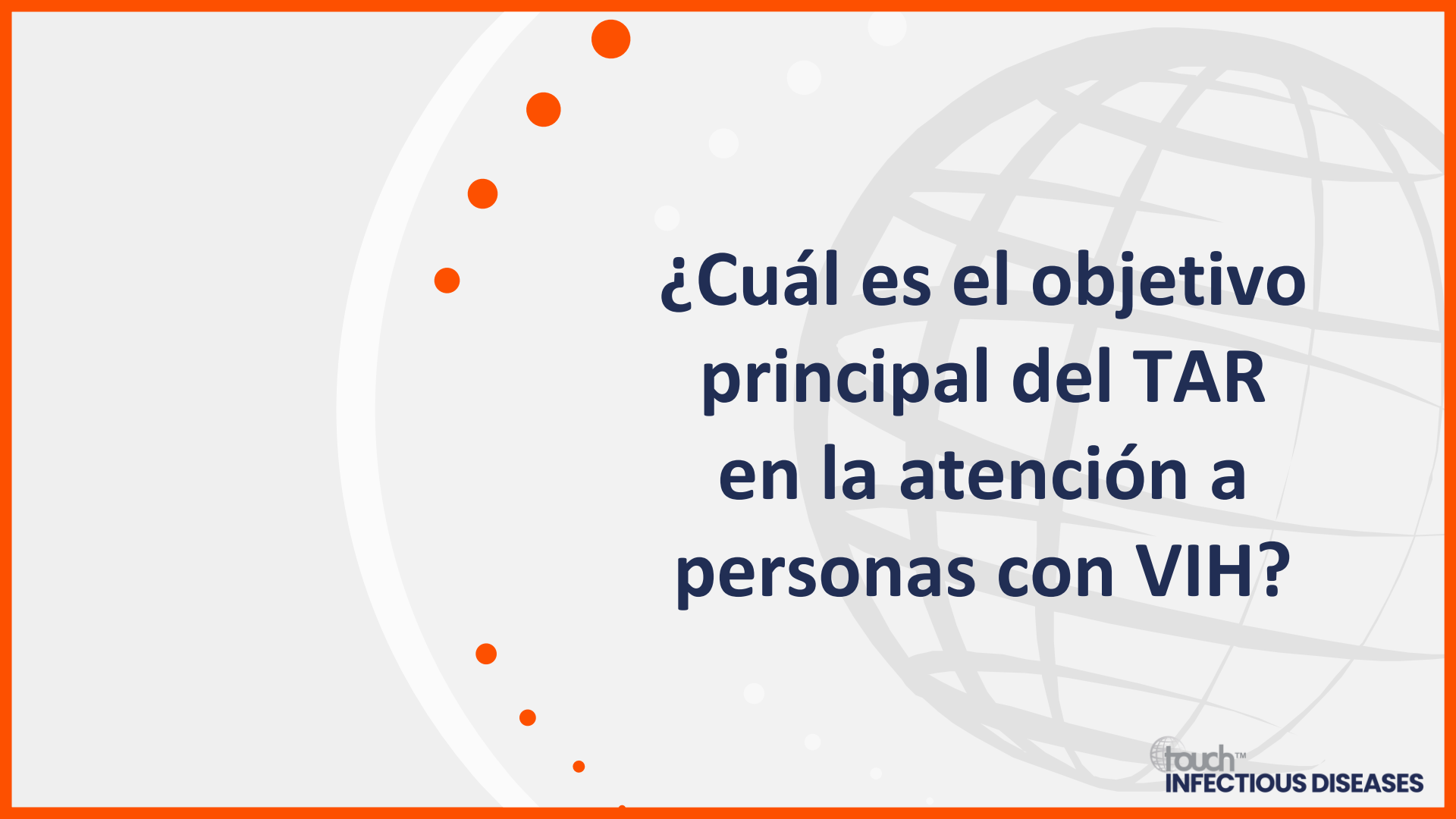
Después de años de infección, se acumula una diversidad genética considerable, y esta población tan diversa puede responder rápidamente a presiones selectivas, facilitando el escape inmunitario y la resistencia a los fármacos antivirales

La base biológica y la justificación de los TAR con varios fármacos

Dr. José Arribas

Hospital La Paz y Facultad de Medicina
de la Universidad Autónoma
Madrid, España



The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

¿Cuál es el objetivo principal del TAR en la atención a personas con VIH?

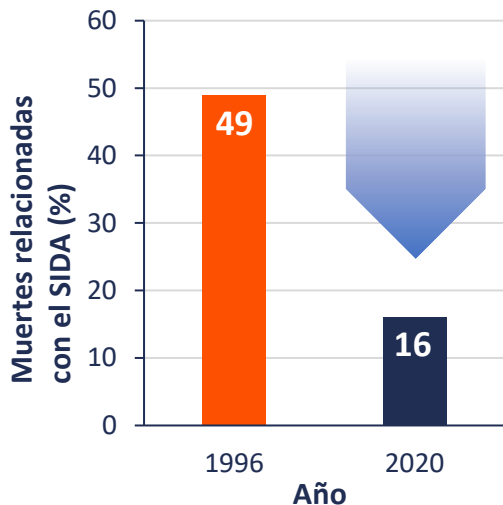
Repercusión del TAR en personas con VIH

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (TAR-CC)

Estudio multicéntrico de supervivencia a 3 años y esperanza de vida en pacientes que iniciaron el TAR entre 1996 y 2020¹

- Datos de 17 cohortes de VIH europeas y norteamericanas
- N=189 301 personas que viven con VIH incluidas en este estudio

Cambio en la mortalidad relacionada con el SIDA¹



- El TAR es altamente efectivo y tiene una toxicidad baja²
- Entre las cuestiones importantes que quedan por abordar se incluyen:²
 - Cumplimiento del TAR
 - Mortalidad no relacionada con el SIDA
 - Diagnóstico y tratamiento de comorbilidades

TAR, tratamiento antirretroviral.

1. Trickey A, et al. *Lancet HIV*. 2024;11:e176–85; 2. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Lancet HIV*. 2017;4:e349–56.

Impacto de la carga viral en el riesgo de transmisión del VIH

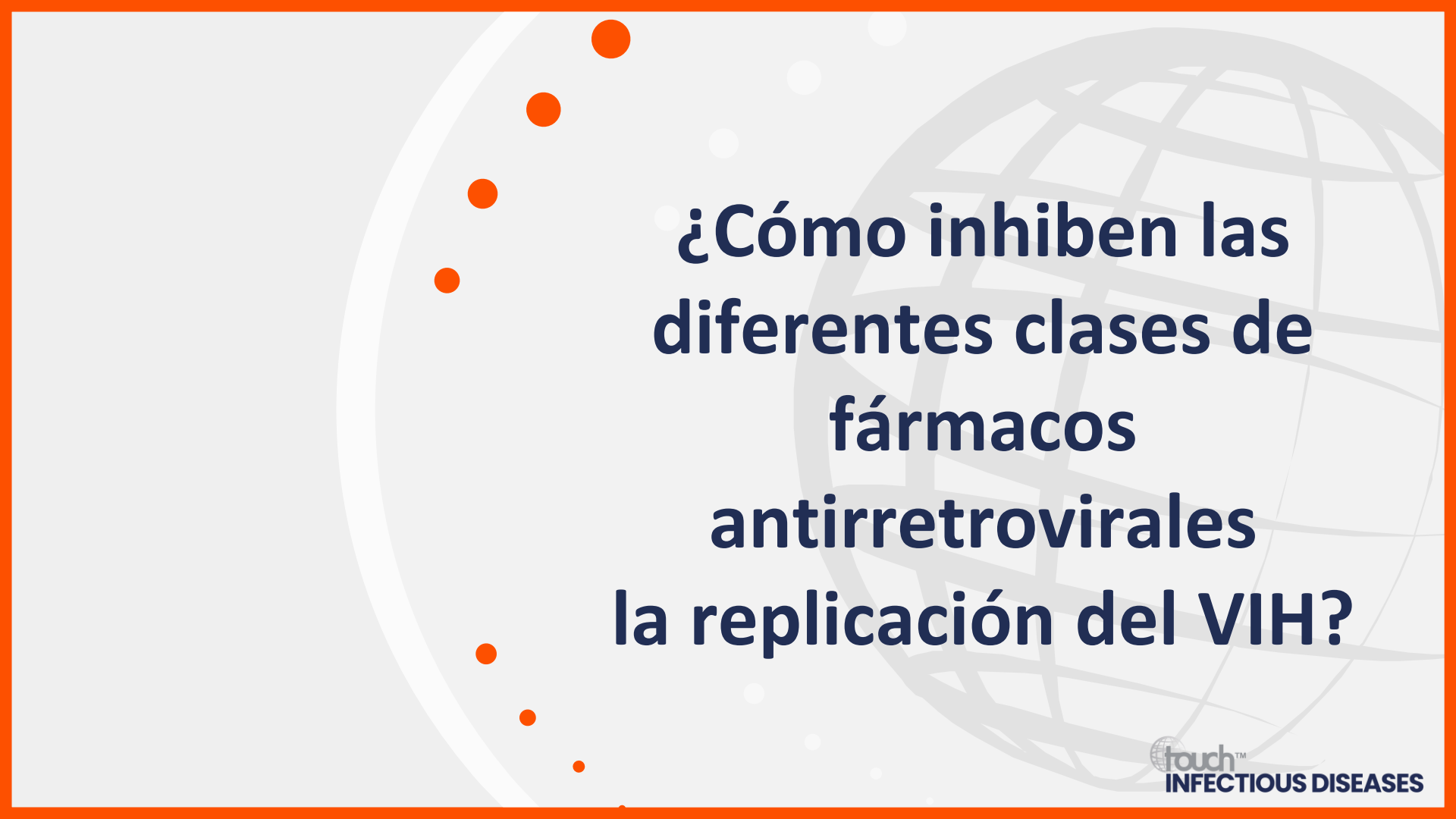
Estudio PARTNER (2010–2014)^{1,2}

- Estudio internacional, observacional y multicéntrico sobre la transmisión del VIH tras mantener relaciones sexuales sin preservativo entre parejas serodiferentes:
 - N=888; mediana de seguimiento, 1,3 años
 - Pareja VIH positiva que recibe TAR (CV objetivo <50 copias/ml)
- Frecuencia media de relaciones sexuales sin preservativo = 37 veces/año
- Actos sexuales sin preservativo:
 - HSH, n=22 000
 - Heterosexuales, n=36 000

**Parejas VIH negativas que se vuelven VIH positivas,
n=11 (HSH, 10; heterosexual, 1)**

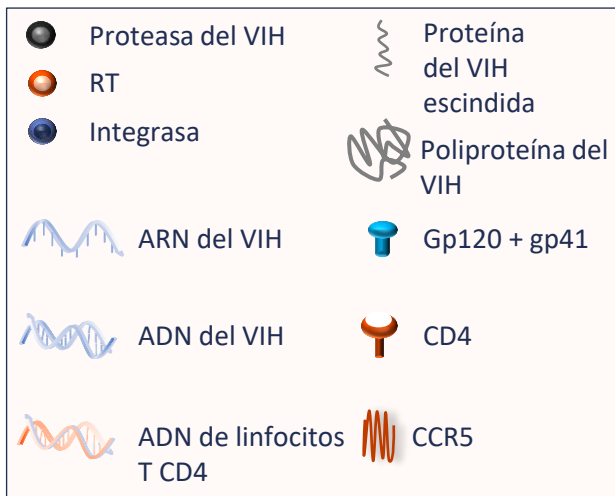
**Transmisiones dentro de la pareja,
n=0**

Cuando se suprime la CV del VIH, el riesgo de transmisión del VIH a través de relaciones sexuales sin preservativo es efectivamente cero, lo que respalda la campaña I=I (Indetectable = Intransmisible) y los beneficios de las pruebas y el tratamiento tempranos del VIH³

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, with a larger white arc partially visible behind them. The text is centered in a bold, dark blue font.

**¿Cómo inhiben las
diferentes clases de
fármacos
antirretrovirales
la replicación del VIH?**

Estrategias terapéuticas para inhibir la replicación del VIH¹



2. Fusión inhibida por:

- Inhibidores de la fusión

1. Unión inhibida por:

- Antagonistas de CCR5
- Inhibidores posteriores a la unión

5. Escisión de la PV² inhibida por:

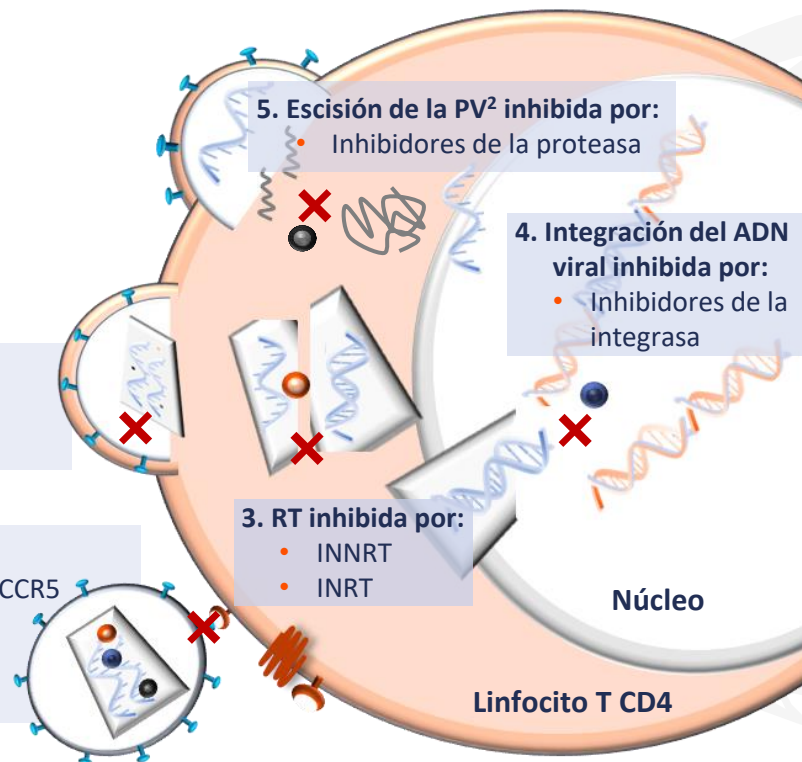
- Inhibidores de la proteasa

4. Integración del ADN viral inhibida por:

- Inhibidores de la integrasa

3. RT inhibida por:

- INNRT
- INRT



Adaptado de: HIVinfo.NIH.gov. The HIV life cycle. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>. CCR5, receptor de quimiocina CC tipo 5; CD, grupo de diferenciación; gp, glucoproteína; INNRT, inhibidor no nucleosídico de la RT; INRT, inhibidor nucleosídico de RT; PV, poliproteína viral; RT, retrotranscriptasa.

1. HIVinfo.NIH.gov. The HIV life cycle. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle> (último acceso el 2 de julio de 2024);

2. Yang H, et al. *Cell Biosci.* 2012;2:32.

- **¿Cuál es la justificación para combinar tipos de fármacos antirretrovirales y qué combinaciones se recomiendan actualmente?**

EACS (2023): Tratamientos para adultos que no han recibido TAR

Tratamientos recomendados

Tipos de fármaco		Combinaciones
Tres fármacos	2 INRT + 1 INSTI	ABC/3TC/DTG ABC/3TC + DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC + DTG TDF/XTC + DTG TAF/FTC + RAL TDF/XTC + RAL
	2 INRT + 1 INNRT	TDF/3TC/DOR TAF/FTC + DOR TDF/XTC + DOR
Dos fármacos	1 INRT + 1 INSTI	3TC/DTG o XTC + DTG

Tratamientos alternativos

Tipos de fármaco		Combinaciones
Tres fármacos	2 INRT + 1 INNRT	TDF/FTC/EFV TAF/FTC + EFV TDF/XTC + EFV
		TAF/FTC/RPV TAF/FTC + RPV TDF/FTC/RPV TDF/XTC + RPV
	2 INRT + 1 IP/r o IP/c	TAF/FTC/DRV/c TAF/FTC + DRV/c TAF/FTC + DRV/r TDF/XTC + DRV/c TDF/XTC + DRV/r

3TC, lamivudina; /c, coformulado con cobistat; /r, potenciado con ritonavir; ABC, abacavir; BIC, bictegravir; DOR, doravirina; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EACS, European AIDS Clinical Society; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabina; INNRT, inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa; INRT, inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa; INSTI, inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa; IP, inhibidores de la proteasa; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirina; TAF, tenofovir alafenamida; TAR, tratamiento antirretroviral; TDF, fumarato de tenofovir disoproxil; XTC, 3TC o FTC.

Guías de práctica clínica de EACS Versión 12.0, octubre de 2023. Disponible en: www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf (último acceso el 2 de julio de 2024).

**¿Qué fármacos
antirretrovirales se
encuentran actualmente
en fase de desarrollo y
cómo cree que se integrarán
en el paradigma del
tratamiento?**

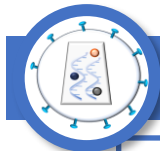
Antirretrovirales en desarrollo clínico (fase II y III)



Unión celular
(bNAbs)

VH3810109
EMBRACE (NCT05996471)¹

Teropavimab + znlirvimab +
lenacapavir[†]
NCT05729568²



Maduración viral
(inhibidores de la maduración)

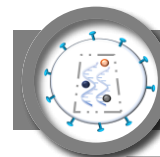
VH3739937
NCT06061081⁸



Integración con el ADN celular
(inhibidores de la integrasa)

VH4524184
NCT06214052³

Islatravir + ulonivirina
NCT04564547⁴



Formación de la cápside*
(inhibidores de la proteína de la cápside)

VH4004280 y VH4011499
NCT06039579⁵

Bictegravir + lenacapavir[‡]
ARTISTRY-1 (NCT05502341)⁶

Islatravir + lenacapavir
NCT05052996⁷

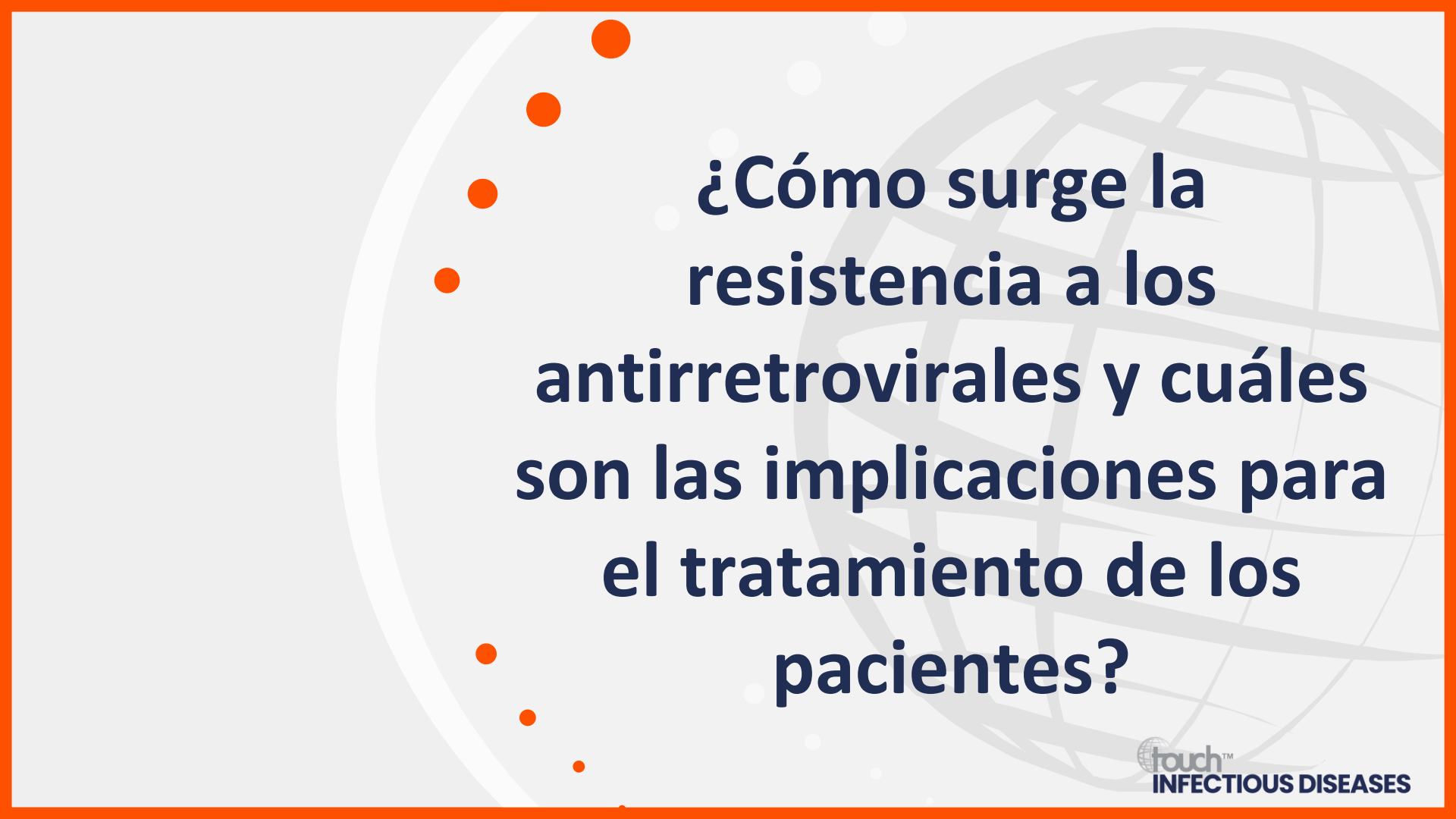
*Además de desempeñar un papel esencial en la maduración del VIH, la cápside del VIH también desempeña un papel en el transporte del ARN del VIH hacia el núcleo celular.⁹ †Lenacapavir está aprobado para la resistencia a varios fármacos.^{10,11} ‡La combinación bictegravir + lenacapavir (ARTISTRY-1; NCT05502341) se encuentra en un ensayo clínico de fase II/III, las estrategias terapéuticas restantes se encuentran en ensayos clínicos de fase II. bNAbs, anticuerpo ampliamente neutralizante. 1. ClinicalTrials.gov. NCT05996471; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05729568; 3. ClinicalTrials.gov. NCT06214052; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04564547; 5. ClinicalTrials.gov. NCT06039579; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05502341; 7. ClinicalTrials.gov. NCT05052996; 8. ClinicalTrials.gov. NCT06061081; 9. Rossi E et al. *Life (Basilea)*. 2021;11:100; 10. FDA. Lenacapavir. PI, 2022. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215973s000lbl.pdf (último acceso el 2 de julio de 2024); 11. EMA. Lenacapavir. SPC 2023. Disponible en: <https://bit.ly/3zv8YzO> (último acceso el 2 de julio de 2024). Todos los ensayos clínicos están disponibles en: <https://ClinicalTrials.gov> utilizando el identificador del estudio (último acceso el 2 de julio de 2024).

Comprender la resistencia al TAR y cómo gestionarla

Prof. Antonella Castagna

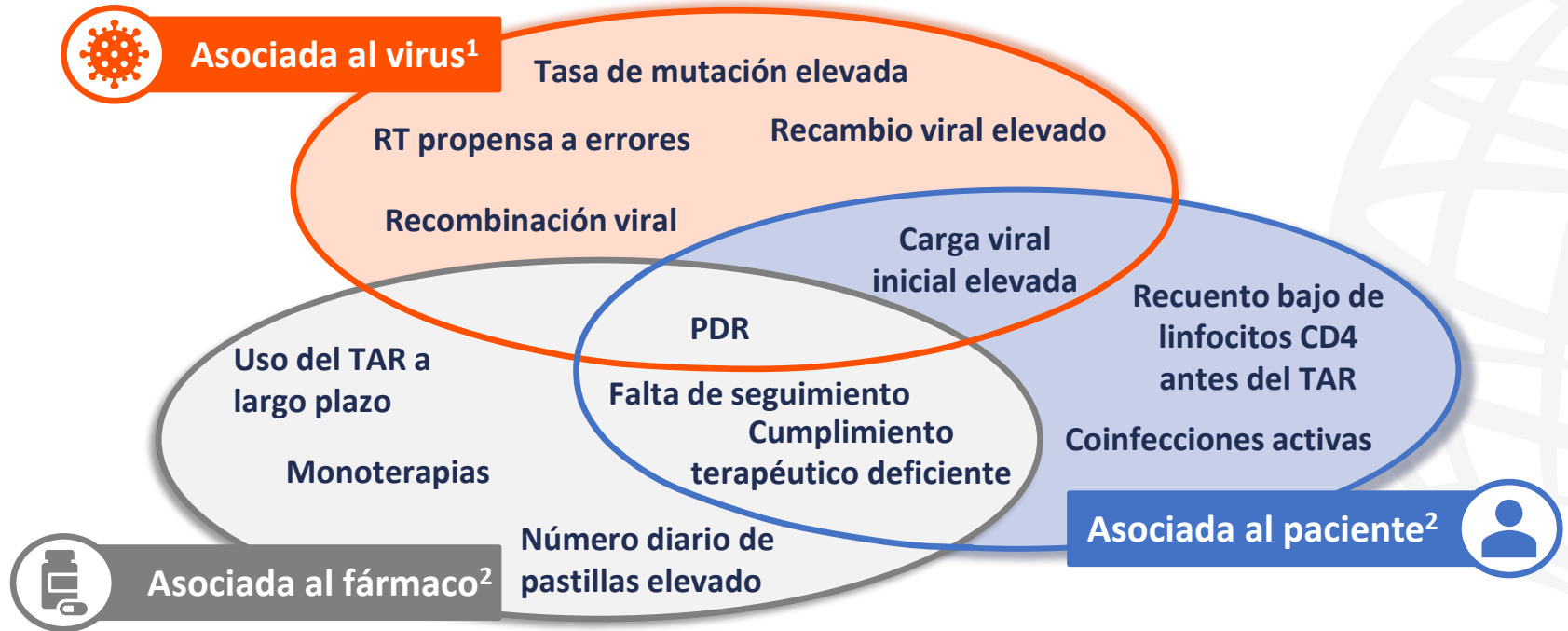
Vita-Salute San Raffaele University,
Milán, Italia



The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

**¿Cómo surge la
resistencia a los
antirretrovirales y cuáles
son las implicaciones para
el tratamiento de los
pacientes?**

Factores que contribuyen a la resistencia al TAR



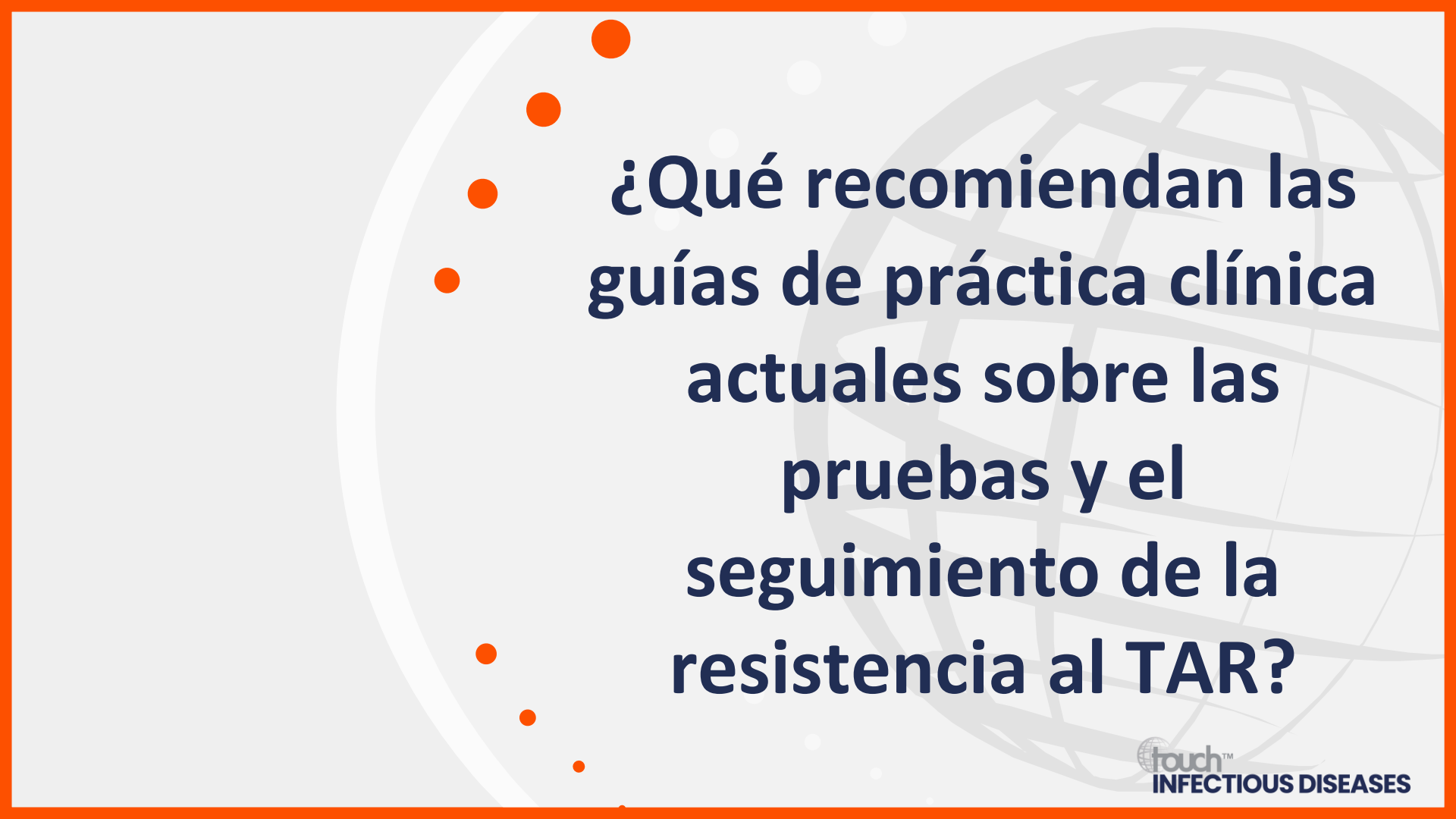
- **¿Cuál es la importancia de identificar la resistencia al TAR antes y durante el tratamiento?**

Impacto del fracaso del TAR



TAR, tratamiento antirretroviral.

1. Negash H, et al. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1863–72; 2. SeyedAlinaghi S, et al. *AIDS Res Ther.* 2023;20:74



¿Qué recomiendan las guías de práctica clínica actuales sobre las pruebas y el seguimiento de la resistencia al TAR?

Guía de práctica clínica de EACS para pruebas de resistencia al TAR

Diagnóstico/previo al TAR

Pruebas de resistencia genotípica antes del inicio del TAR, idealmente en el momento del diagnóstico

Las pruebas no deben retrasar el inicio del TAR

Durante el TAR

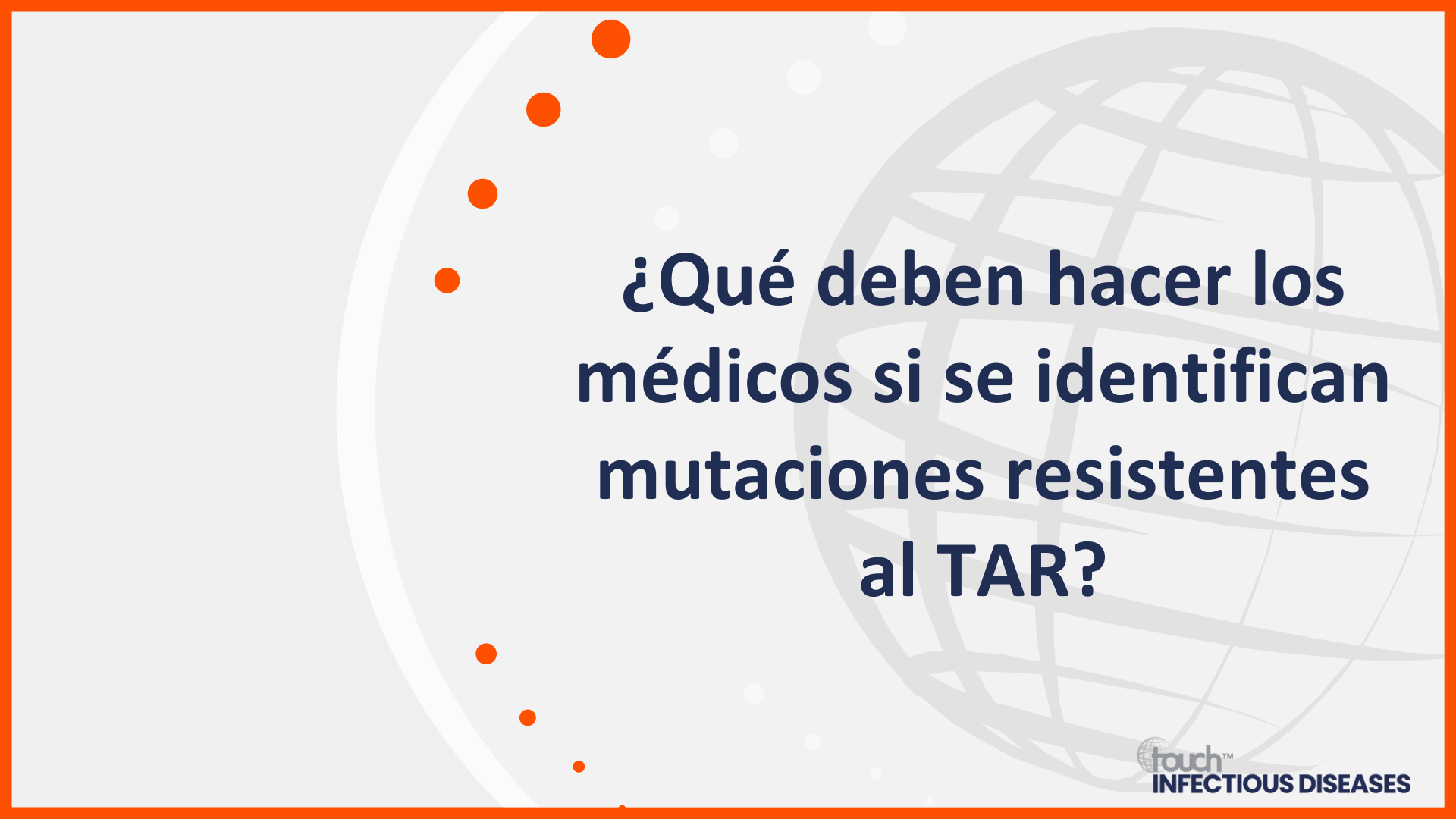
Pruebas de resistencia genotípica en caso de fracaso virológico:

- **Supresión incompleta:** CV >50 copias/ml 6 meses después de iniciar el TAR (o más si la CV inicial >100 000 copias/ml)
- **Repunte:** CV >50 copias/ml en alguien con una CV previamente indetectable

Evaluar el cumplimiento terapéutico, la tolerabilidad, las interacciones entre fármacos y entre fármacos y alimentos, así como los problemas psicológicos

Consideraciones especiales

- Se recomiendan pruebas de resistencia genotípica para mujeres embarazadas cuya CV no sea indetectable en el tercer trimestre
- En el contexto de la PEP, se recomienda realizar pruebas de resistencia genotípica a la persona fuente si es VIH positiva, recibe TAR y su CV es detectable
- Las infecciones por el VIH que se producen en el contexto del fracaso de la PrEP pueden estar relacionadas con mutaciones asociadas a la resistencia



**¿Qué deben hacer los
médicos si se identifican
mutaciones resistentes
al TAR?**

Cambios de tratamiento en caso de resistencia

Usar al menos dos fármacos, preferiblemente tres, completamente activos en el nuevo tratamiento (incluidos los fármacos activos de clases utilizadas anteriormente) según las mutaciones de resistencia

Nuevo tratamiento que se debe incluir:



Otras consideraciones

- Si hay <2 fármacos activos disponibles, analizar caso por caso, aplazando el cambio
 - **Excepto** cuando el recuento de CD4 sea de <100 células/ μ l o exista riesgo elevado de deterioro clínico
- No se recomienda la interrupción del tratamiento
- La continuación de 3TC o FTC, incluso si hay una mutación de resistencia documentada, podría resultar beneficiosa

Cambios de tratamiento en caso de resistencia

Usar al menos dos fármacos, preferiblemente tres, completamente activos en el nuevo tratamiento (incluidos los fármacos activos de clases utilizadas anteriormente) según las mutaciones de resistencia

Si hay muchas opciones disponibles, la selección del tratamiento debe tener en cuenta los siguientes aspectos:



Simplicidad del tratamiento



Evaluación de riesgo de toxicidad



Interacciones entre fármacos



Ahorro de futuros tratamientos de rescate