

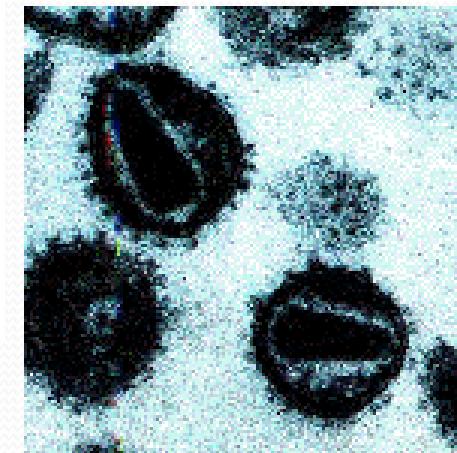
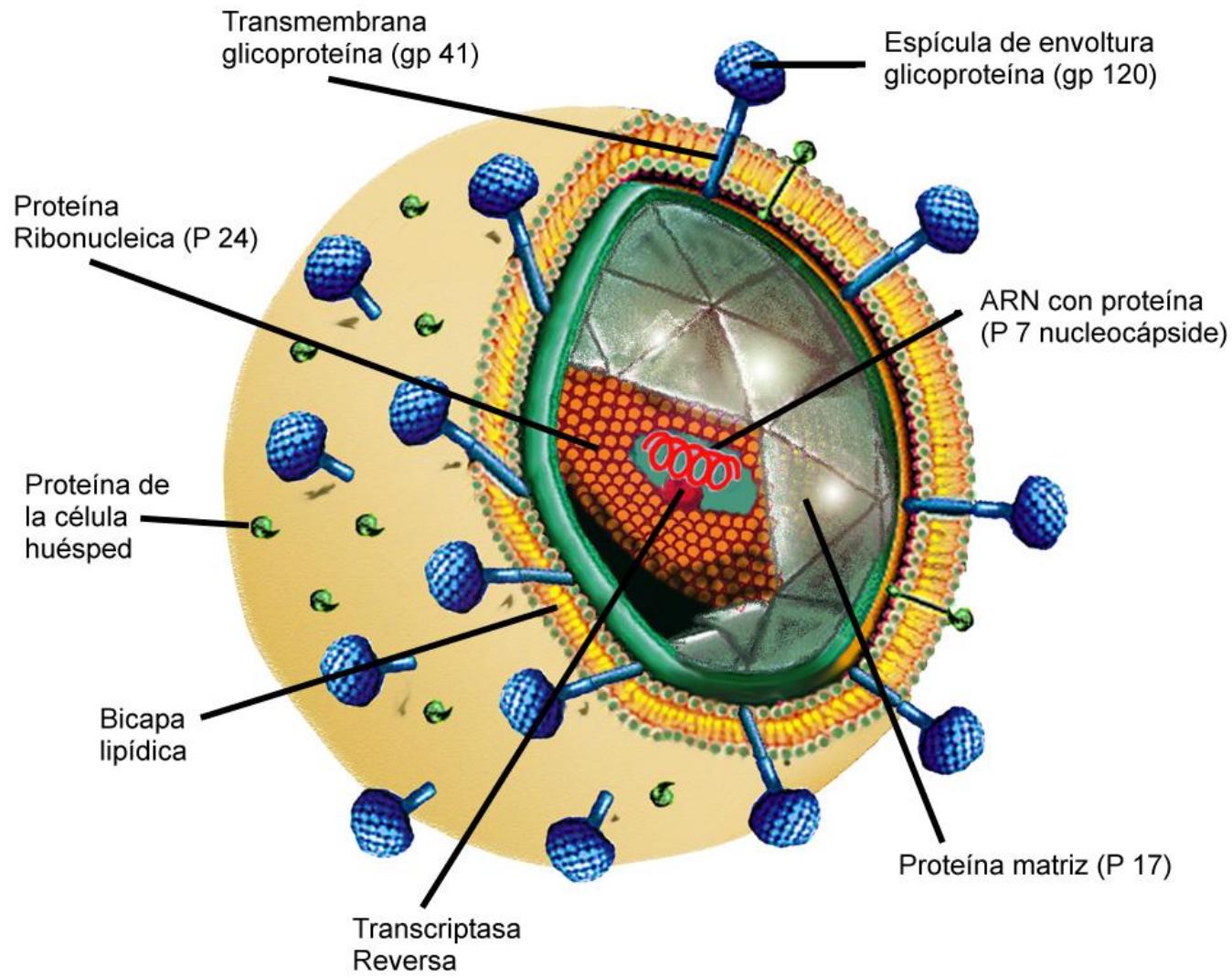
# En el nuevo escenario de la epidemia de HIV/sida: Diagnóstico y Monitoreo de la infección.



Horacio Salomón  
Inv. Superior Conicet  
Prof. Adj. Facultad de Medicina, UBA

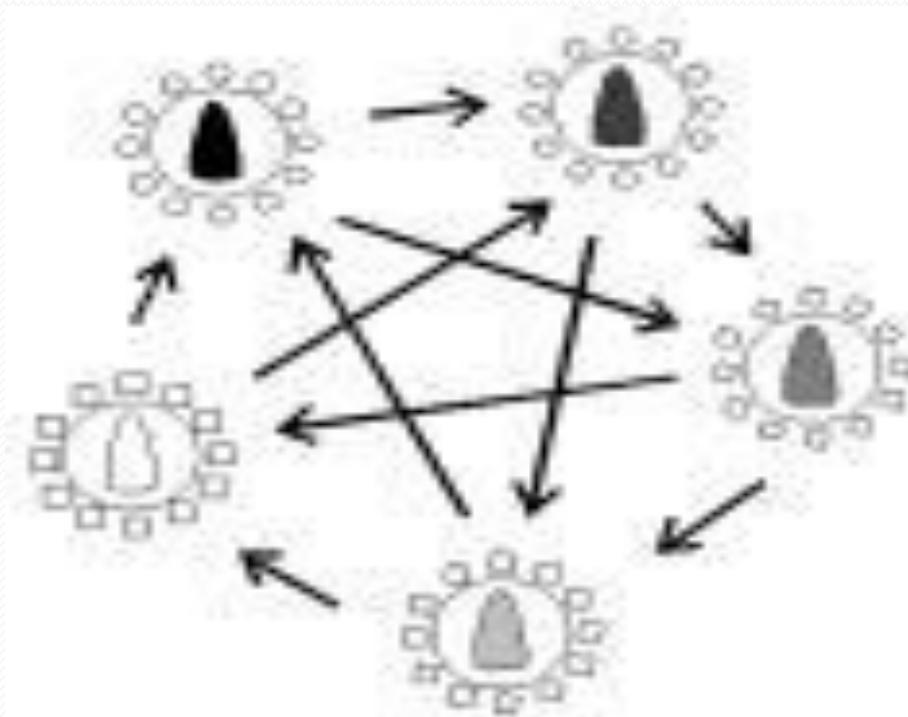
[www.inbirs.org.ar](http://www.inbirs.org.ar)

Facultad de Medicina  
Paraguay 211 – Piso 11  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

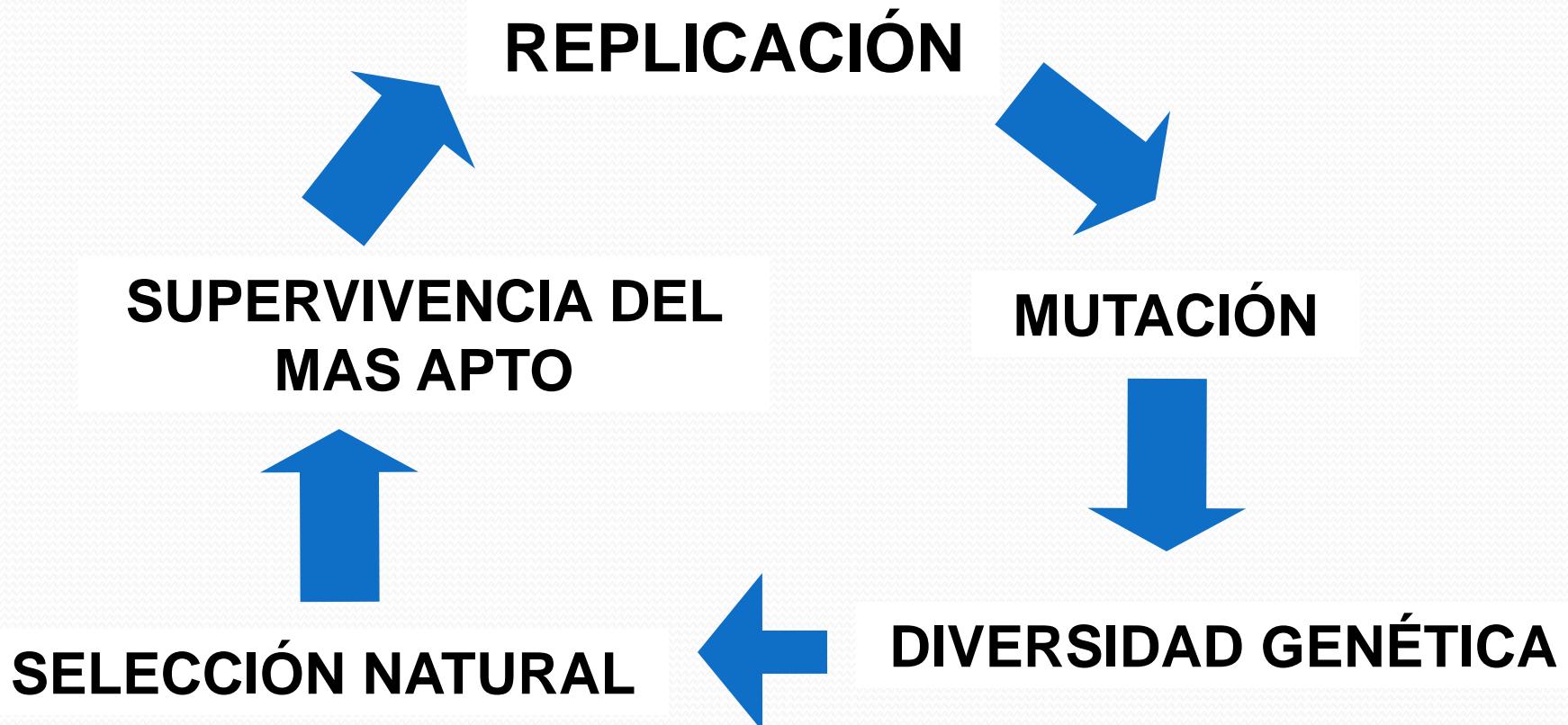


# El hospedador se infecta con una **POBLACION VIRAL**

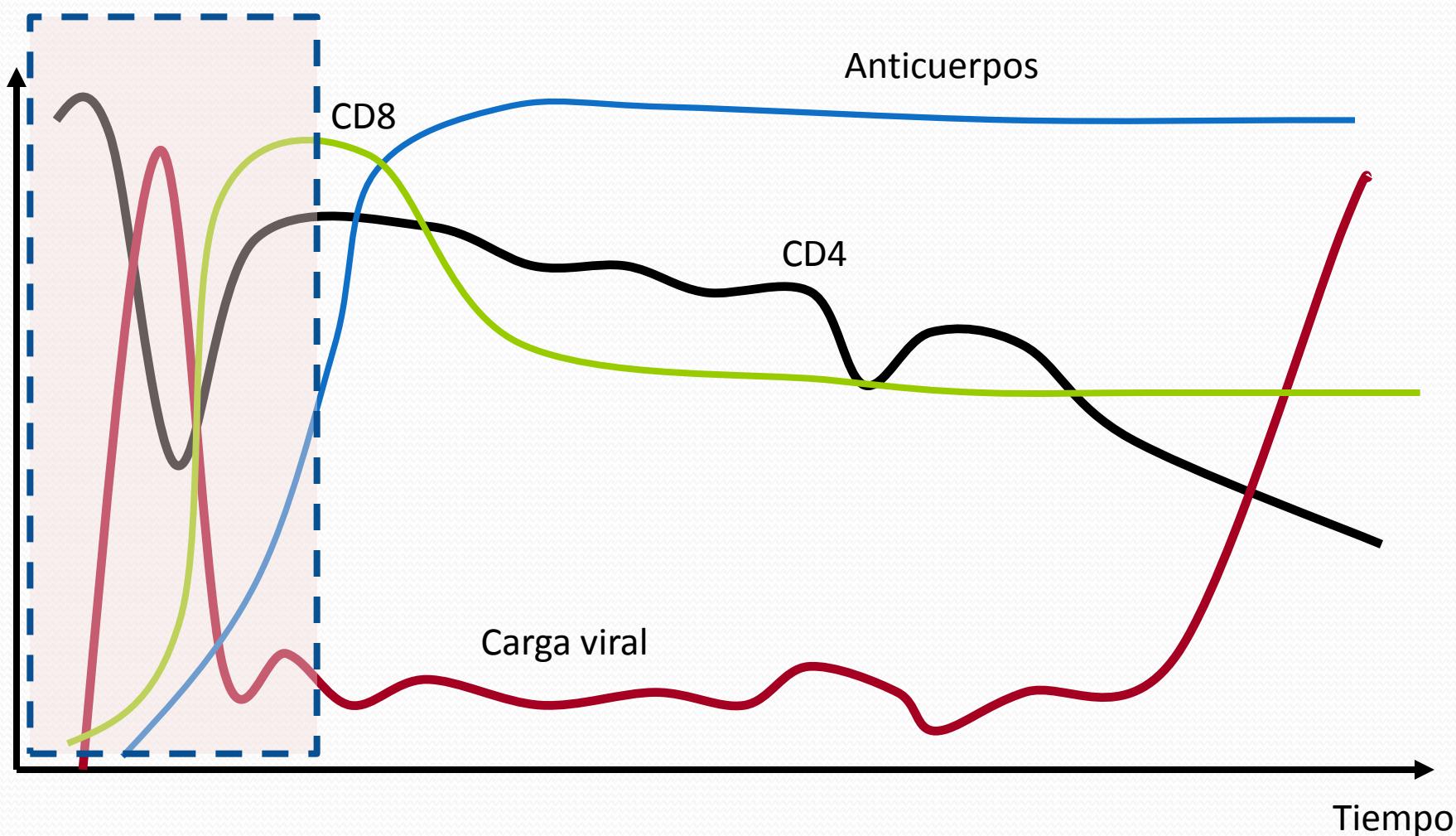
**CUASIESPECIES:** variables genéticas cercanamente relacionadas y viables



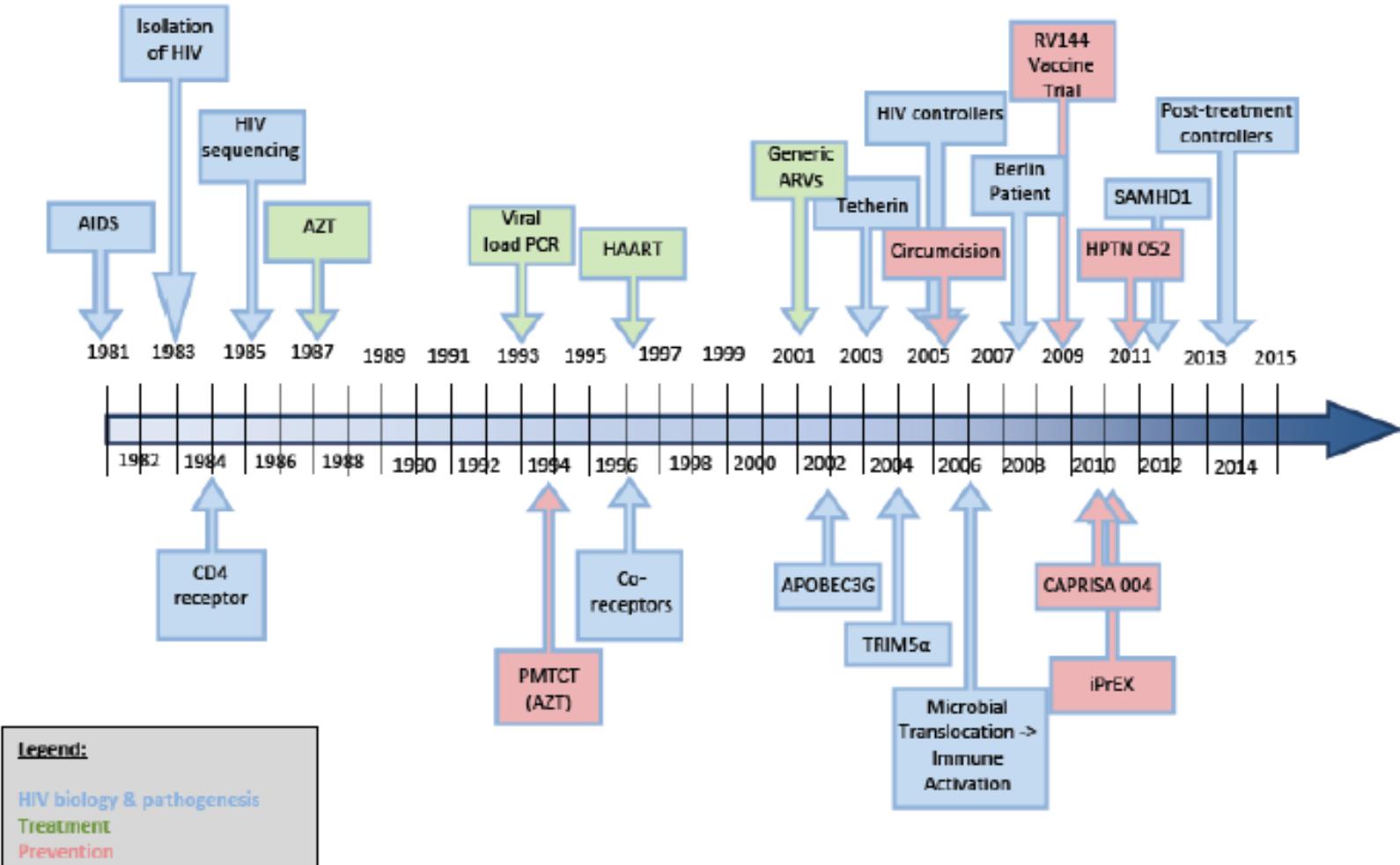
# Evolución Darwiniana



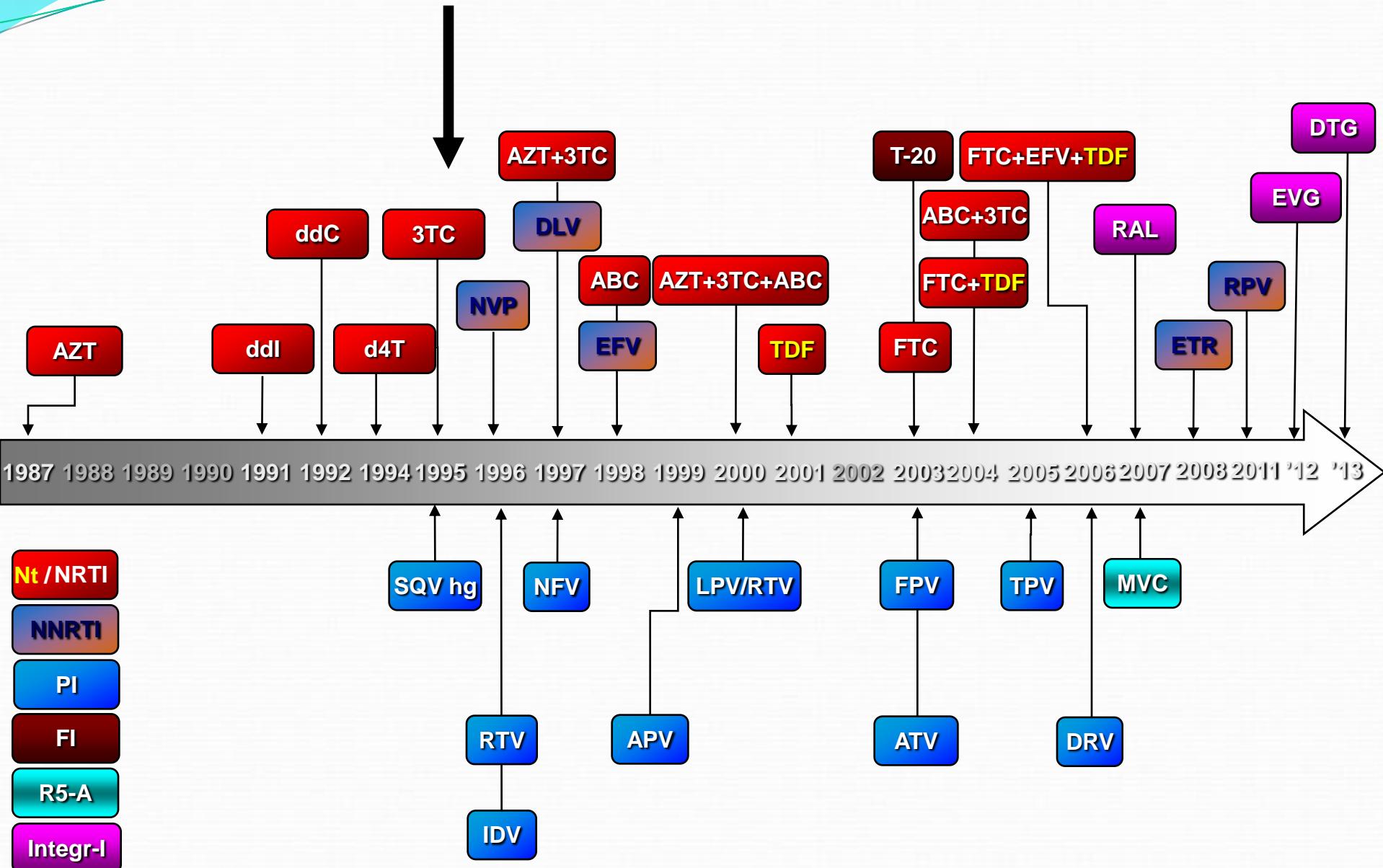
# HIV: Historia Natural



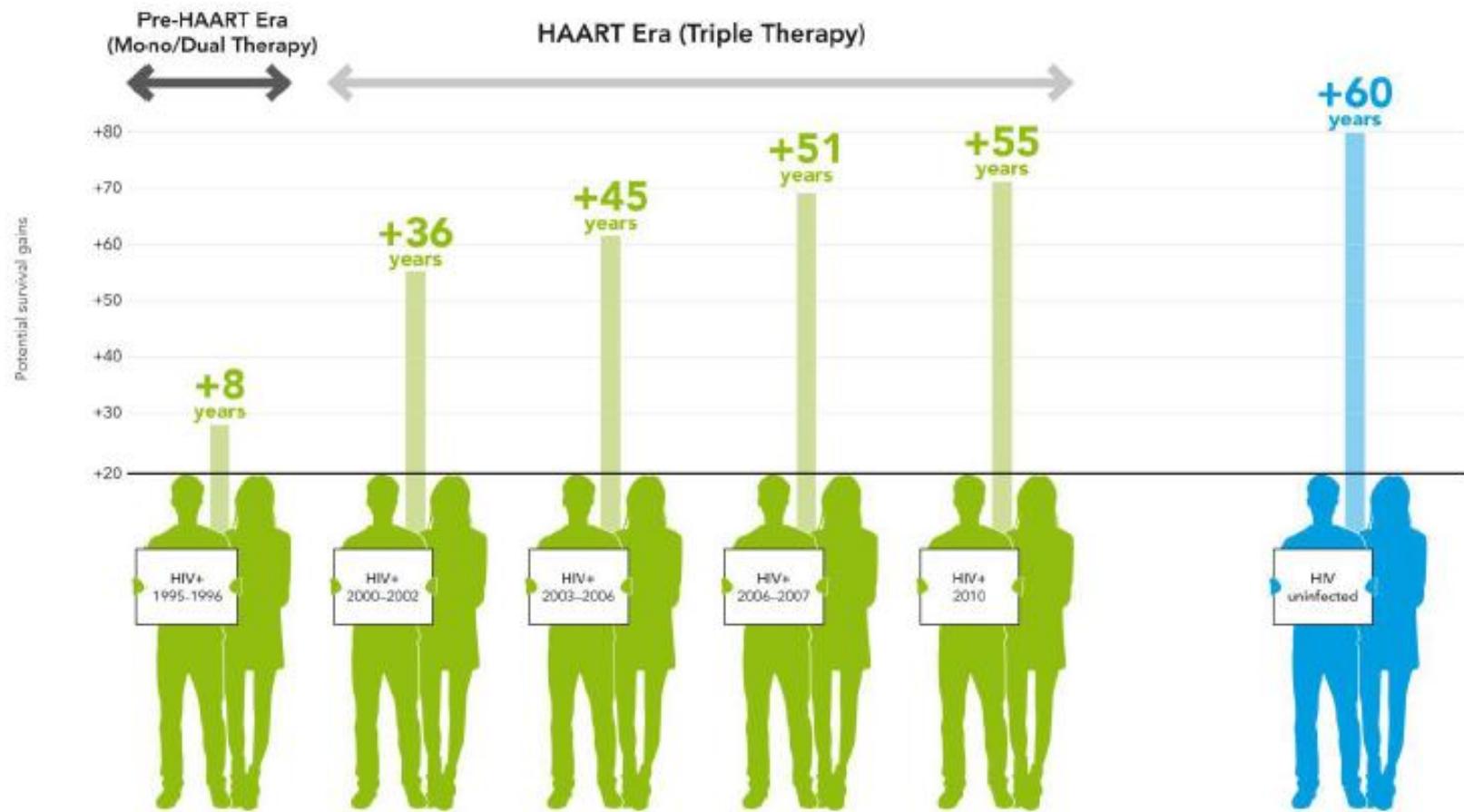
# 30 years of HIV Science



# “ERA HAART”



# HIV treatment can normalize survival



Expected impact of HIV treatment in survival of a 20 years old person living with HIV in a high income setting (different periods)

## Datos publicados en Julio de 2015

Adults and children  
living with HIV

**35.0 million**

[33.2 million – 37.2 million]

Adults and children  
newly infected

**2.1 million**

[1.9 million – 2.4 million]

Adult & child  
deaths due to AIDS

**1.5 million**

[1.4 million – 1.7 million]

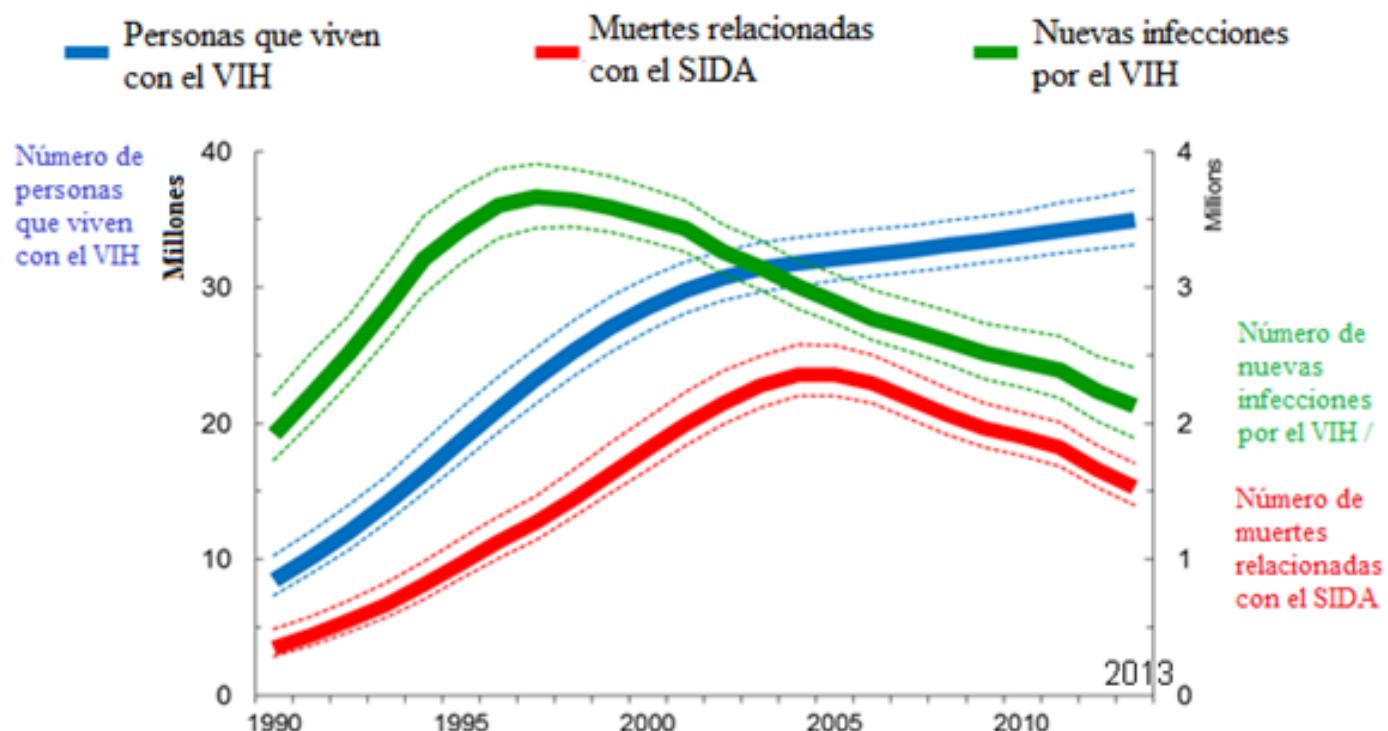


## **El otro lado de la historia.....**

Nuevas infecciones  
**38% decrecieron**

Muertes por sida  
**35 % decrecieron**

Fig.1 Número de personas que viven con el VIH, nuevas infecciones por el VIH y las muertes relacionadas con el SIDA, 1990-2013



# HPTN 052 Study: Key Finding



1,763 sero-discordant couples (97% heterosexual)  
HIV infected partners: 890 men, 873 women

+ 39 HIV Transmissions

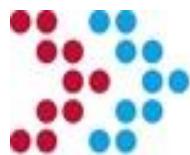
28 linked HIV  
transmissions

11 unlinked

Immediate ART:  
1 transmission

Deferred ART:  
27 transmissions

96% Protection



## Objetivos de la Respuesta Rápida

Para 2020

**90-90-90**

Tratamiento

**500 000**

Nuevas infecciones

**CERO**

Discriminación

Para 2030

**95-95-95**

Tratamiento

**200 000**

Nuevas infecciones

**CERO**

Discriminación

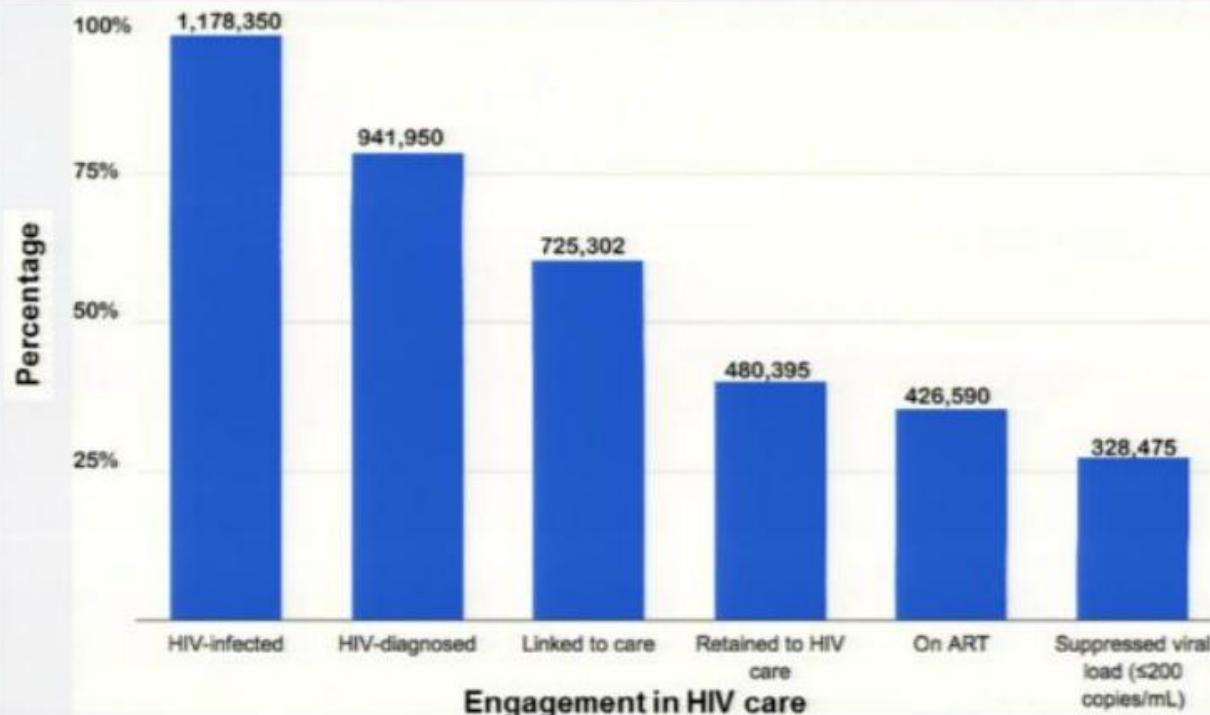
- **90%** de individuos diagnosticados,
- **90%** de individuos HIV tratados
- **90%** con carga viral no detectable

20/7/2014

[www.unaids.org](http://www.unaids.org)

**Para el 2020**

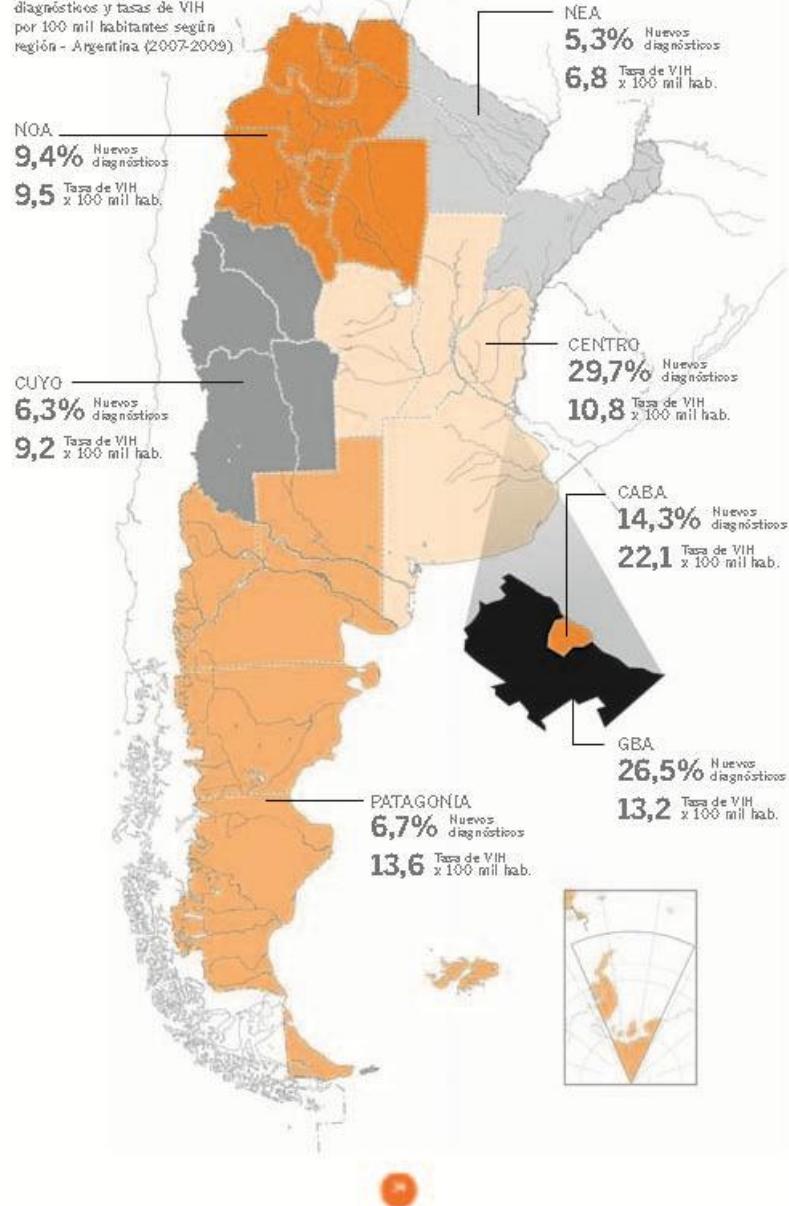
## The Continuum of HIV Care--US



Of all with HIV infection, 850,000 individuals do not have suppressed HIV RNA (72%)

MMWR (60), 2011

Ilustración 1: Proporción de nuevos diagnósticos y tasas de VIH por 100 mil habitantes según región - Argentina (2007-2009)



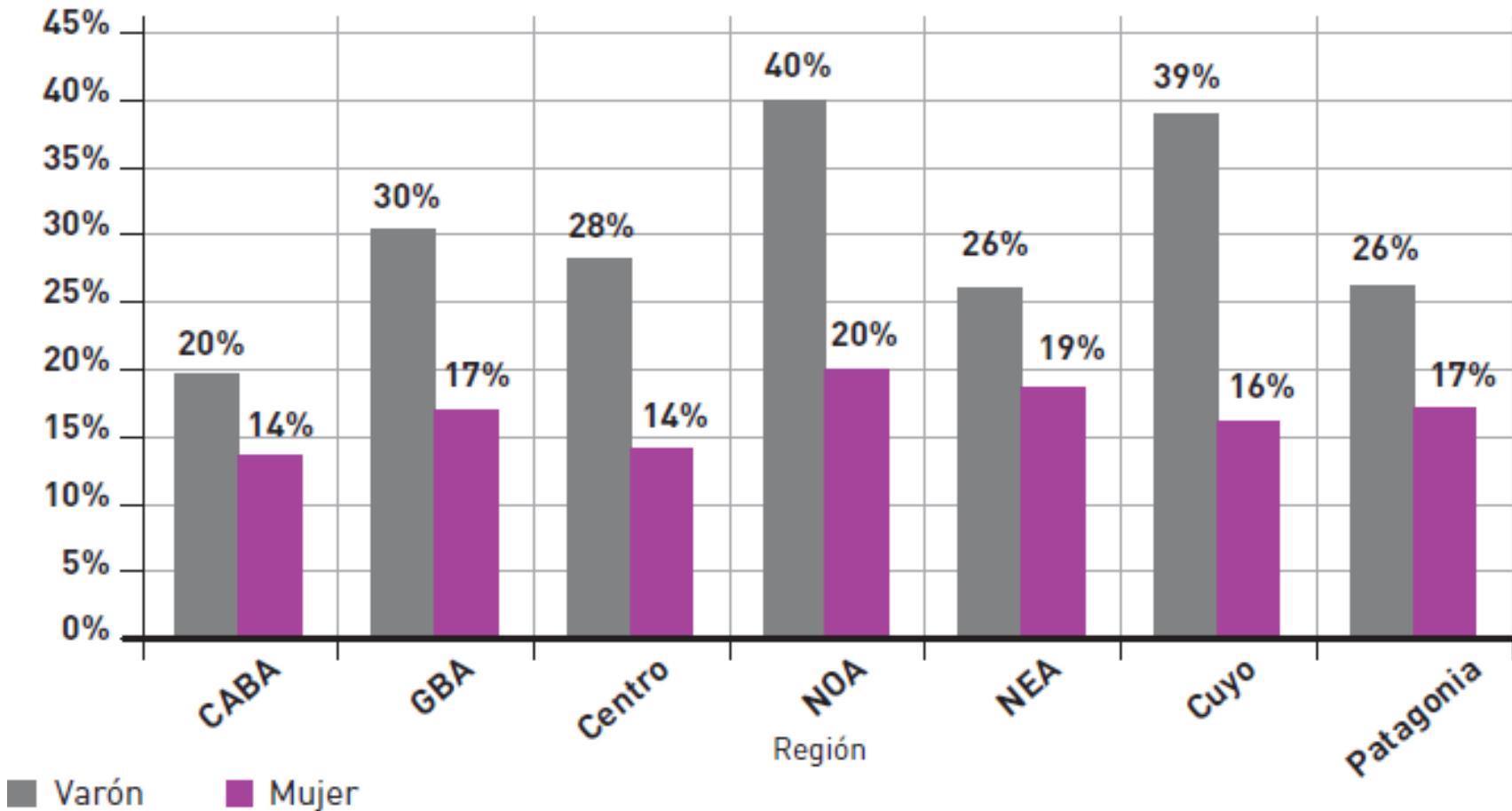
# Epidemia de HIV en Argentina

Población total de Argentina	Personas infectadas	Personas que conocen su condición	Personas en seguimiento
<b>40 millones</b>	<b>120 mil</b>	<b>60 mil</b> (50%)	<b>56 mil</b> <b>(69% en el sector público 31% en seguridad social y prepagos)</b>
<b>Prevalencias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,4 % en la población general</li> <li>12 % entre homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres</li> <li>7 % entre usuarios de drogas</li> <li>5 % entre trabajadores/as sexuales</li> <li>34 % entre personas travestis-transexuales</li> </ul>			

***Boletín sobre el VIH\_SIDA en la Argentina.  
Ministerio de Salud y Acción Social***

# Diagnósticos tardíos en Argentina

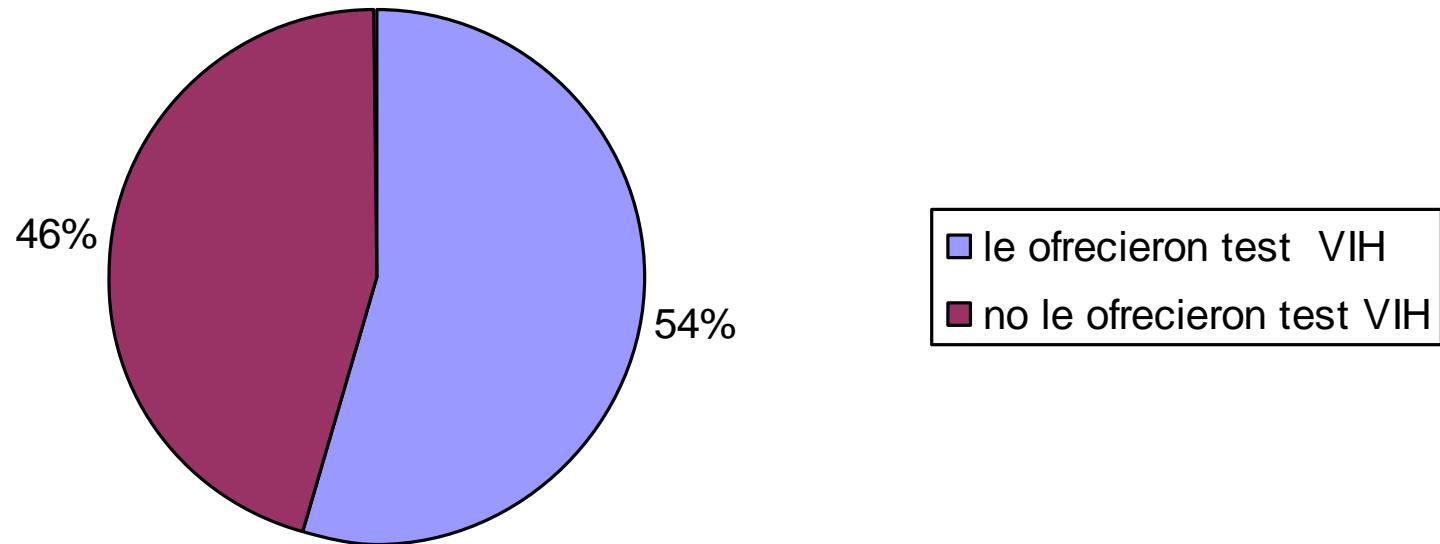
## Según sexo y región



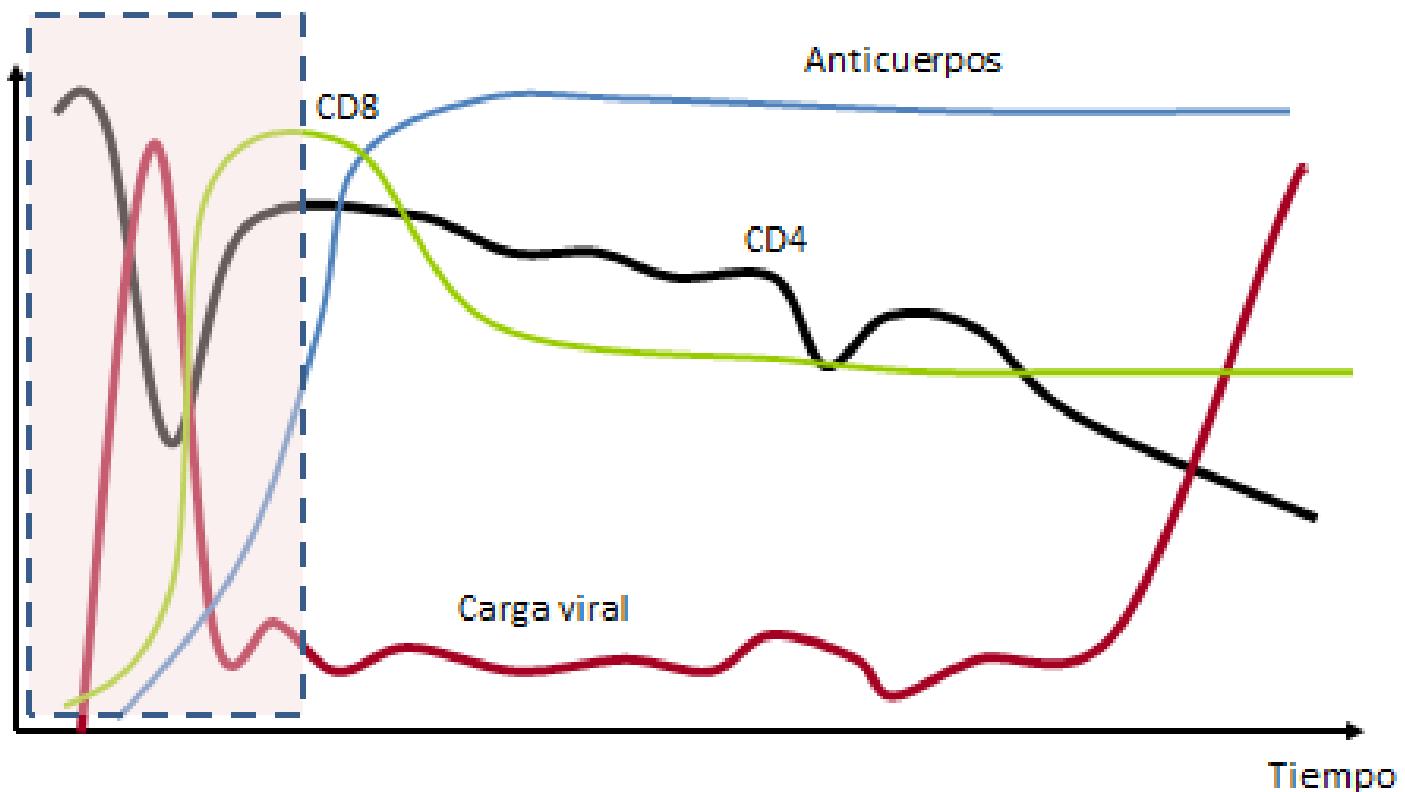
Dirección de Sida y ETS  
LA SALUD ES UN DERECHO DE TODAS Y TODOS

# **OFERTA DE TEST DE VIH A LAS PERSONAS QUE TUVIERON AL MENOS UNA CONSULTA A SERVICIOS DE SALUD EN EL AÑO PREVIO AL DIAGNÓSTICO**

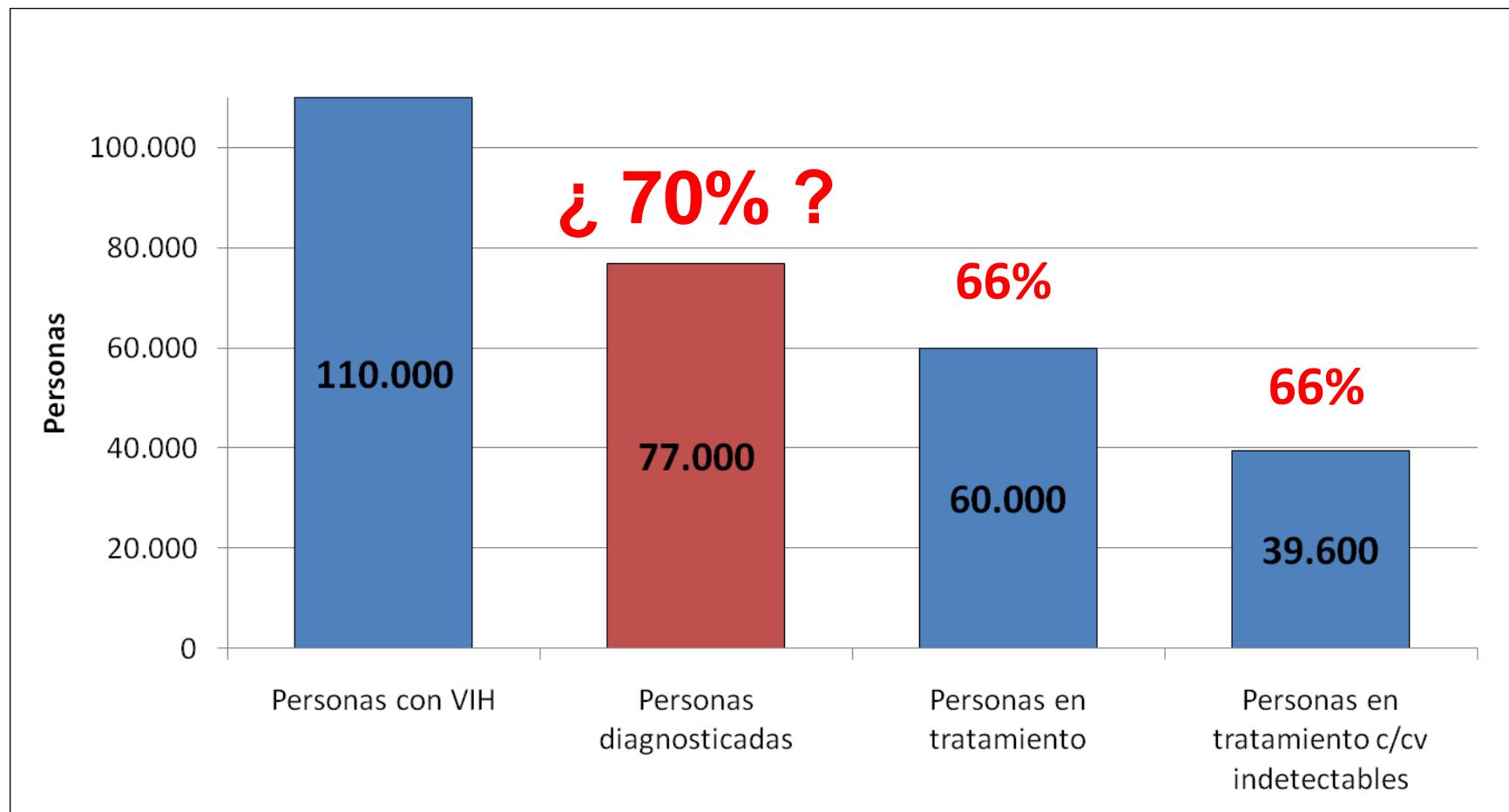
**N = 206**



# HIV: Historia Natural



# Cascada de atención del VIH en la Argentina calculada para 2013 en reunión 90-90-90



# ESTRATEGIAS

- Ampliar la oferta activa desde los servicios de salud más allá de la condición de embarazo
- Incorporar herramientas para facilitar el acceso al diagnóstico en el primer nivel de atención ( test rápido y nuevos algoritmos)



### Test rápidos:

TB  
HIV  
Hep. C  
Hep B  
Influenza.  
Malaria  
Streptococcus

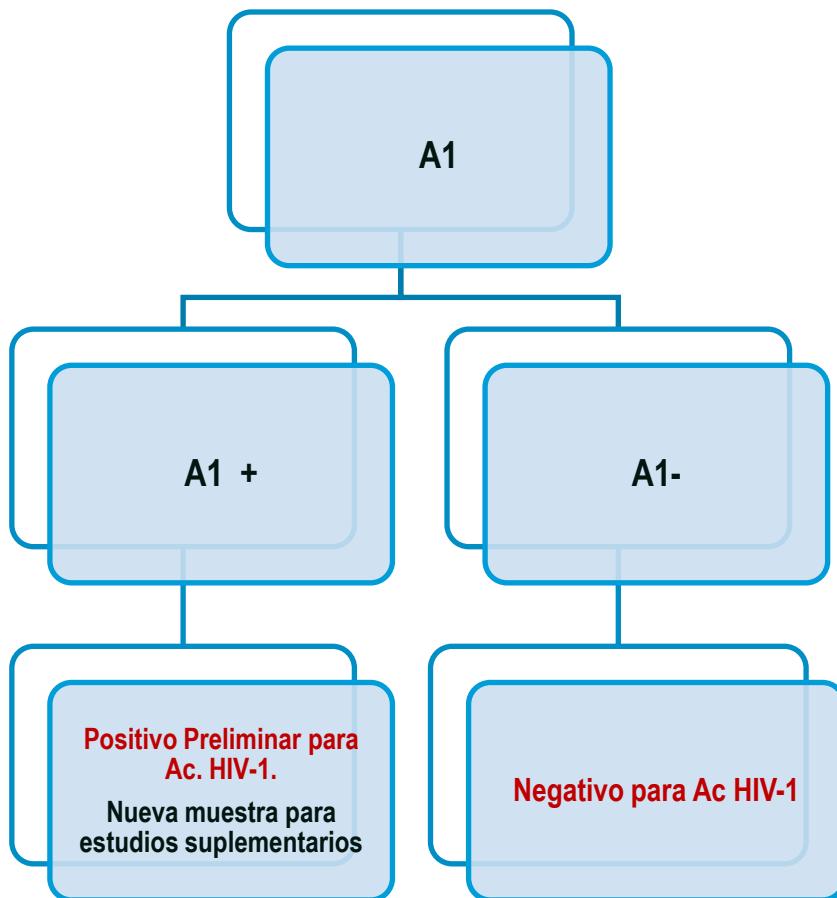
**TR**

- Incorporación
- Implementación

**WB**

- Reemplazo por métodos moleculares
- Limitado a situaciones

# Algoritmo1. Tamizaje con Único TR



- Es el más empleado.
- Se debe conocer la performance del ensayo.

**¿Qué hacemos con la nueva muestra?:**

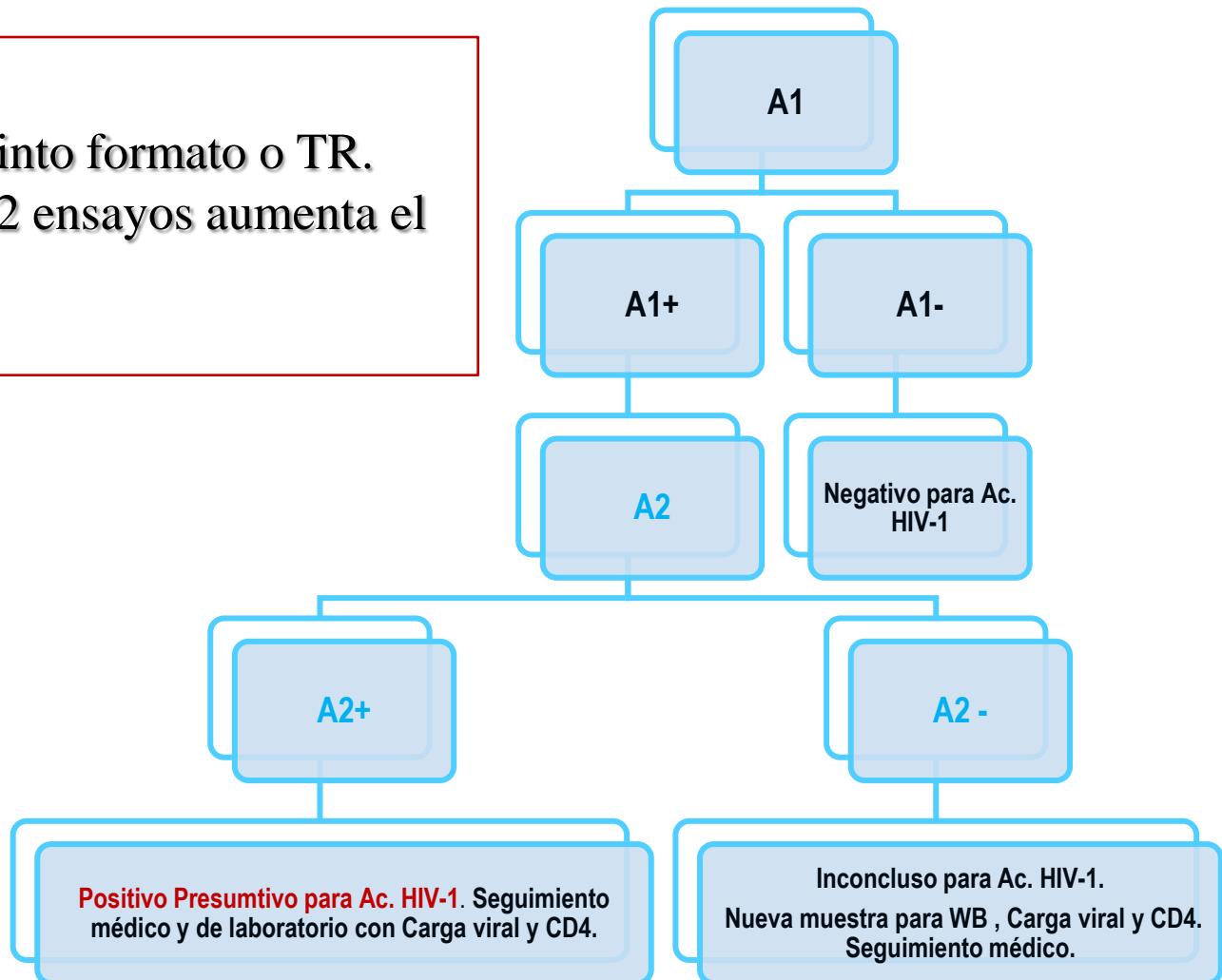
**Carga viral**

**Recuento de CD4**

**Eventualmente WB**

# Combinación de dos inmunoensayos para HIV-1/2

- A1:EIA 4G
- A2: EIA 4G de distinto formato o TR.
- La combinación de 2 ensayos aumenta el VPP a 99,6% .



# Eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita

- La transmisión materno-infantil del VIH se reduce a 2% o menos.
- La incidencia de la sífilis congénita se reduce a 0,5 casos o menos, incluyendo los mortinatos, por cada 1000 nacidos vivos

**Es importante definir, en niños, el diagnóstico antes de los 3 meses.**

**Toma de muestra recomendada: al nacer, al mes, a los dos meses**

**En los casos de 3 PCR negativas , serología después de los 18 meses.**

**Ante la no disponibilidad de PCR. Se debe hacer carga viral.**

**Frente a una PCR Positiva, se recomienda carga viral en la misma muestra.**

# La Cascada de cuidado

**Crear  
demanda  
para testear  
y tratar.**



**Testeo**



**Pre-ART  
Cuidado y  
sostén**



**TARV**



**Adherencia  
y supresión  
viral.**

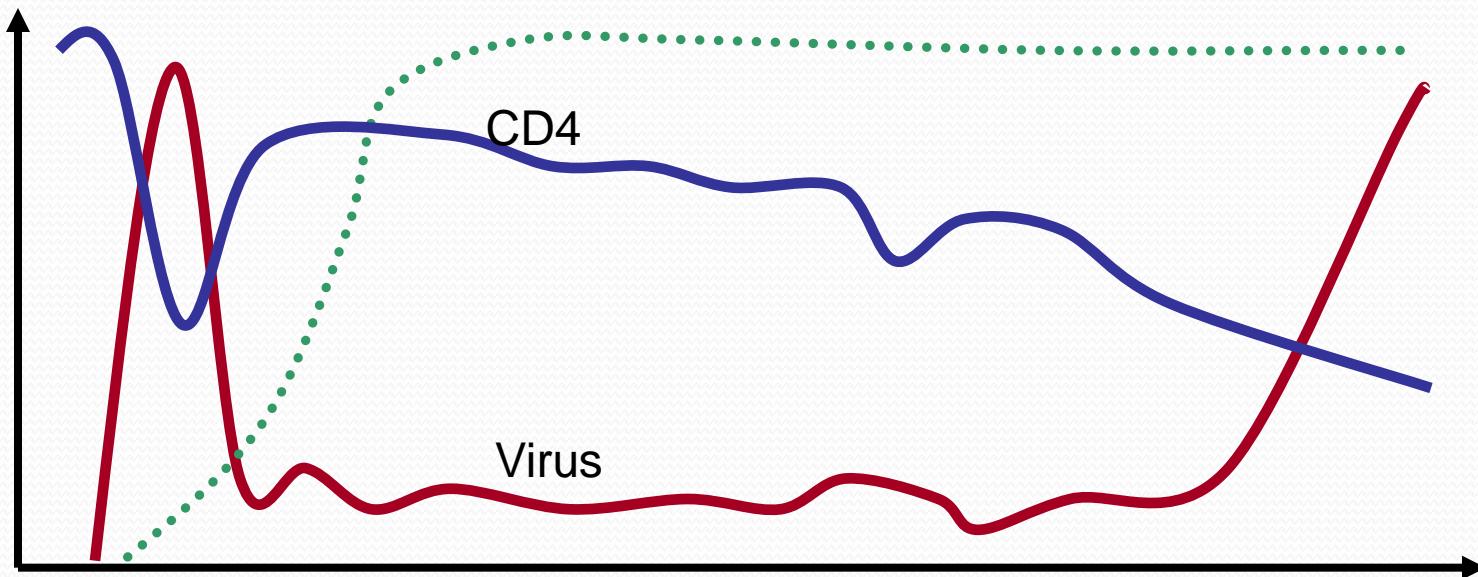


# MONITOREO DE LA INFECCIÓN POR HIV

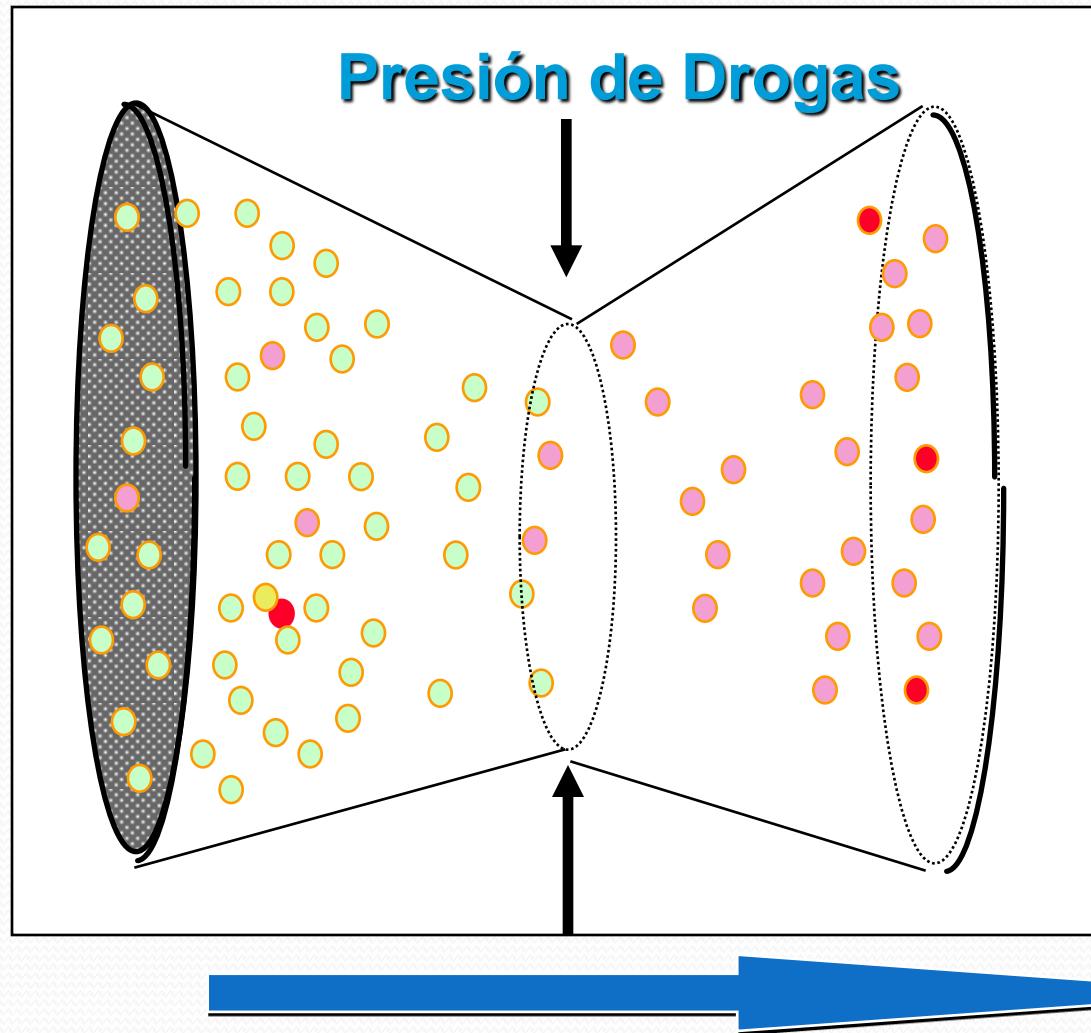
- Carga viral en plasma —
- Recuento de linfocitos TCD4+ —

(ambos sirven para la toma de decisiones terapéuticas)

- Estudios de resistencia al tratamiento  
(en pacientes con fallo terapéutico)

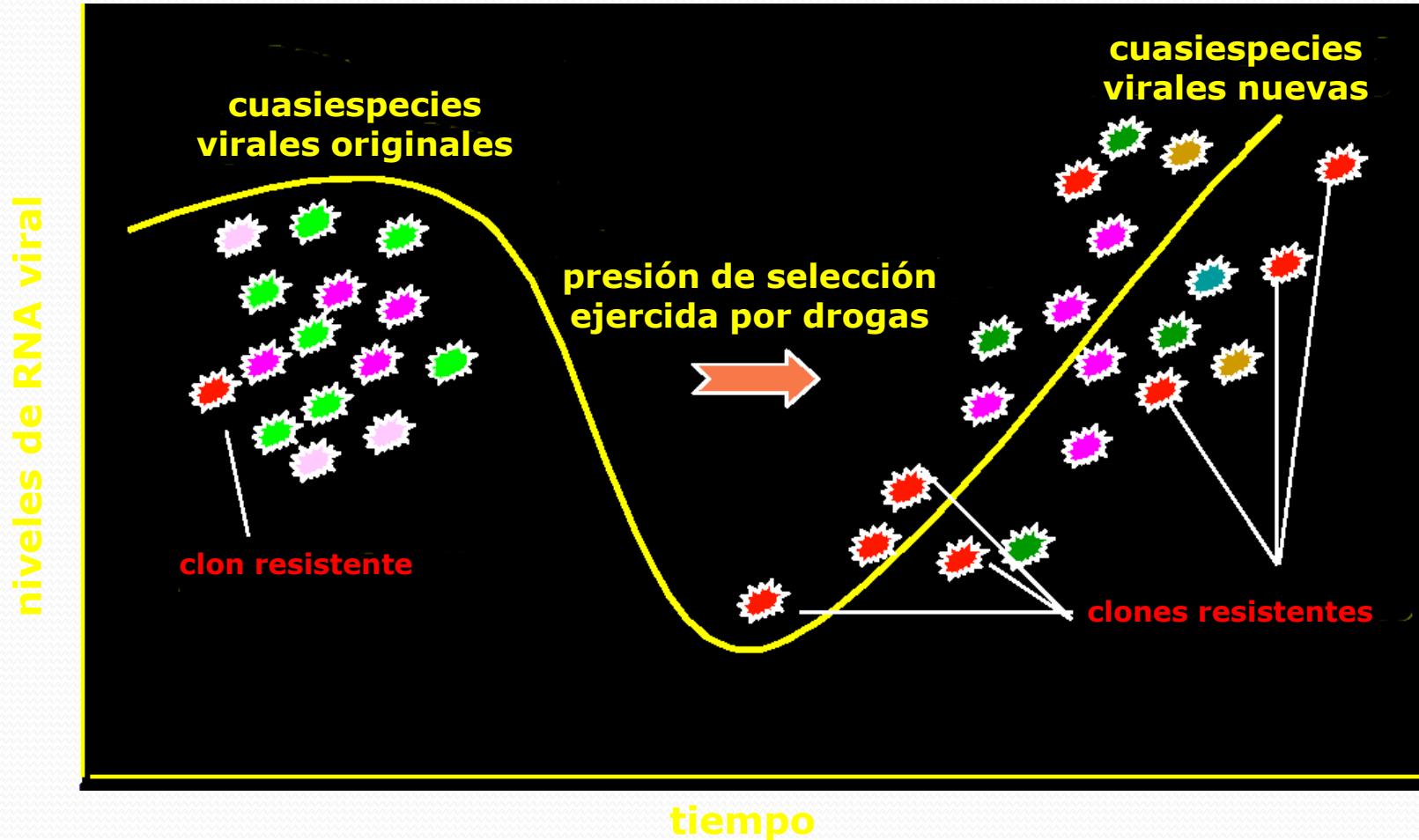


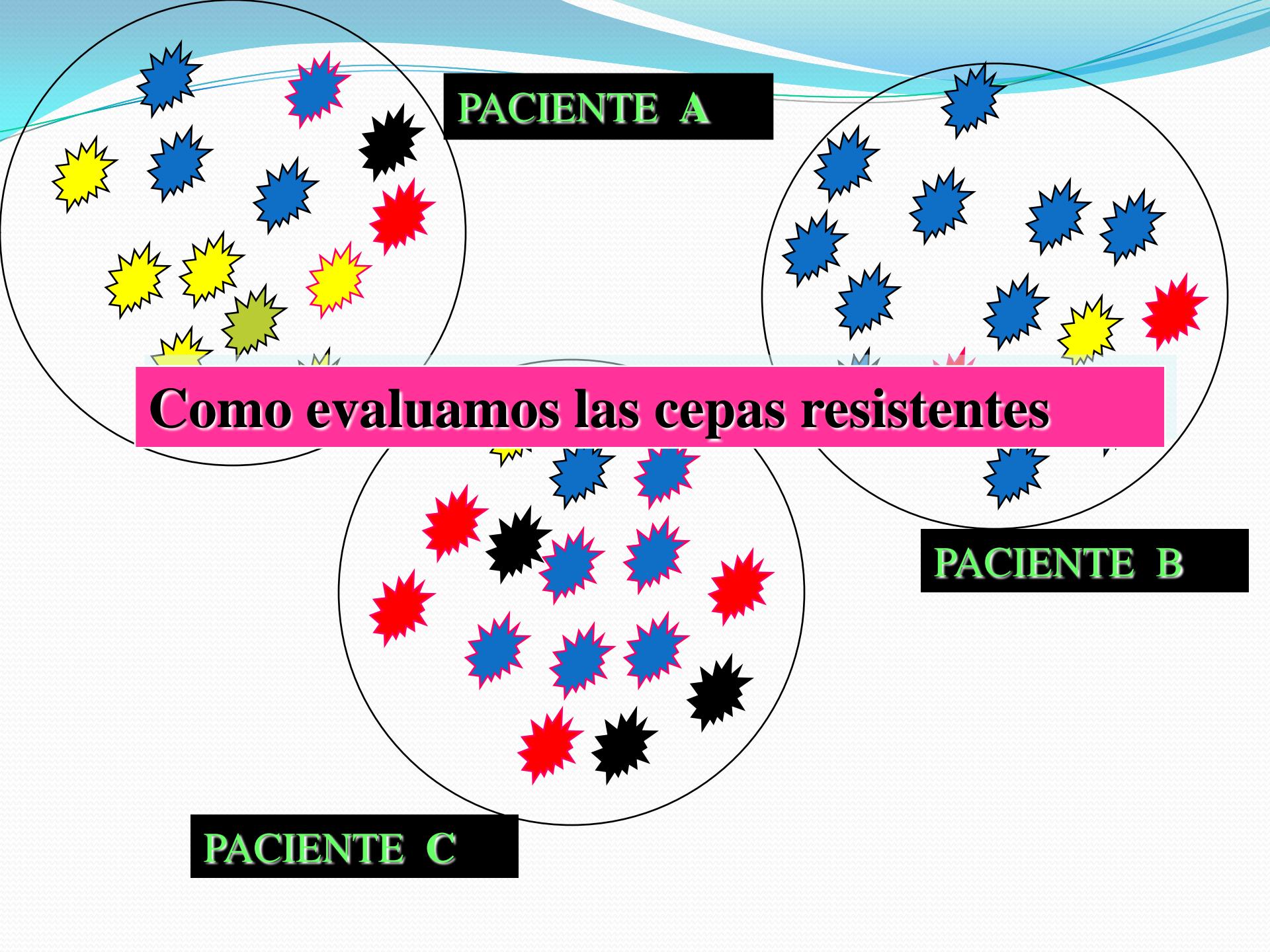
# Dinámica viral y resistencia a antivirales



- virus "wild" type (susceptible)
- virus "mutante" (resistente)

# Administración de drogas ARVs





PACIENTE A

PACIENTE B

## Como evaluamos las cepas resistentes

PACIENTE C

## Efecto de las mutaciones

<b>Templado</b>	CAA	TAC	ATG	GAT	GAT
	<b>Gln</b>	<b>Tyr</b>	<b>Met</b>	<b>Asp</b>	<b>Asp</b>

### MUTACION

<b>Copia mutada</b>	CAG	TAC	GTG	GAT	UAA
	<b>Gln</b>	<b>Tyr</b>	<b>Val</b>	<b>Asp</b>	<b>Stop</b>

  
Mutación  
**SILENTE**  
(No cambia el  
aminoácido)

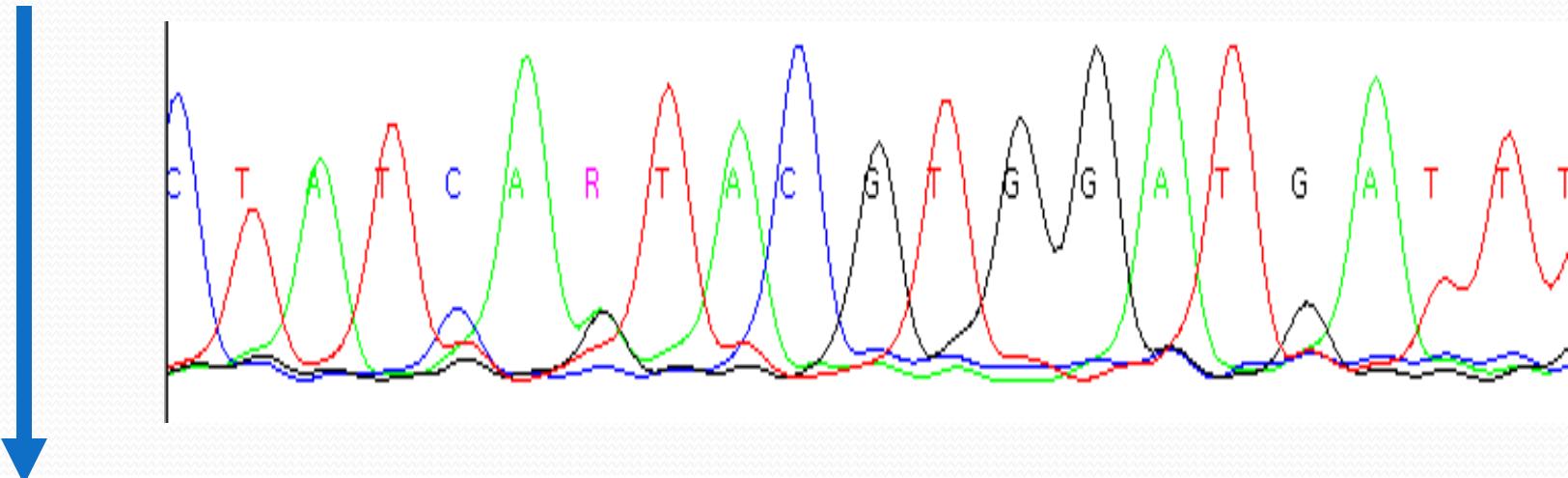
  
Mutación  
**CAMBIO DE  
SENTIDO**  
( Cambia el  
aminoácido)

  
Mutación  
**SIN SENTIDO**  
(Proteína truncada)

Algunas de estas mutaciones están asociadas a resistencia a antivirales (p.ej., la mutación en el codón 184 de la TR de ATG {Metionina} a GTG {Valina} está asociada a resistencia a 3TC, ddC y Abacavir).

# Secuenciación Nucleotídica

# Secuencia nucleotídica

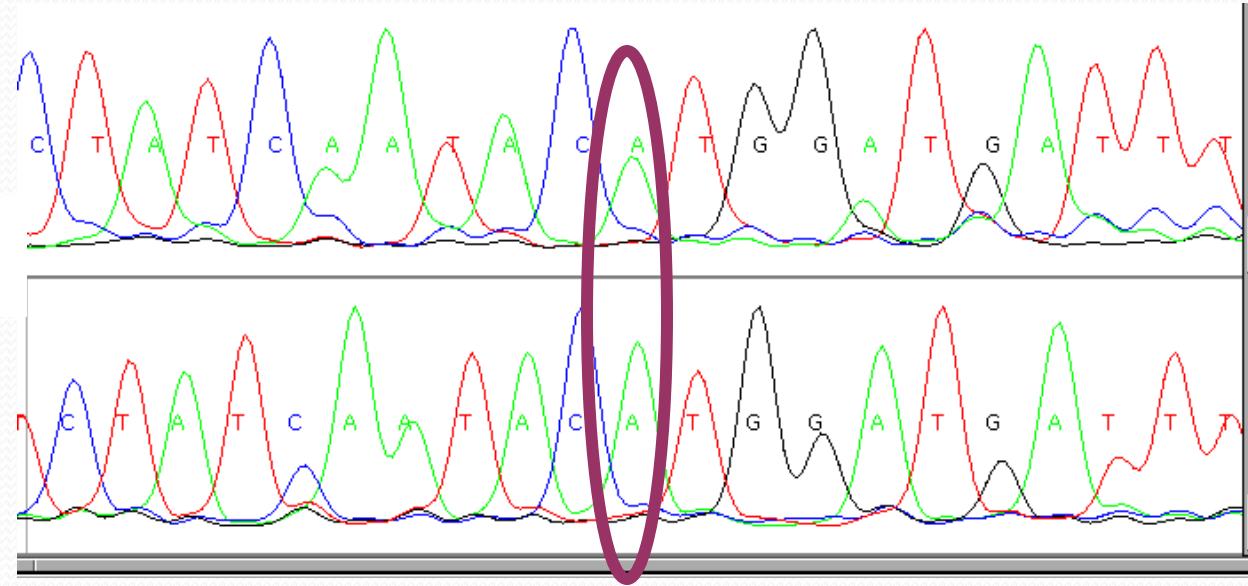


# Alineación de Secuencias

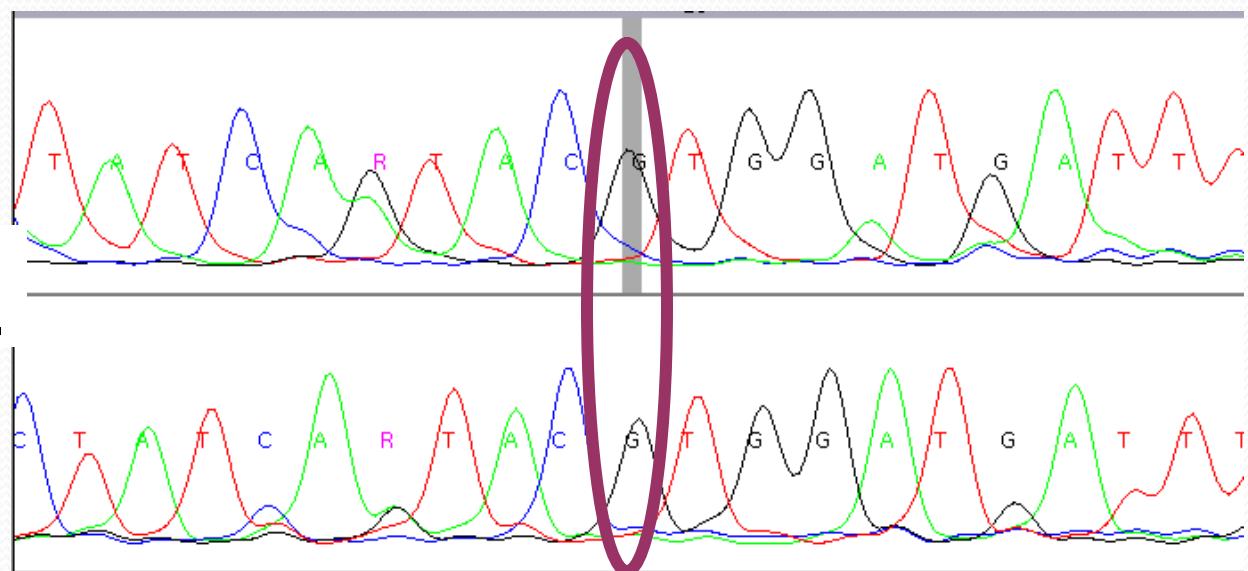
AGAGCCCTTTAGAAAAACAAAATCCAGACATAGTATCTATCATACTGGATGATTGTATGTAGGATCTGACTTAGAAATAGGGCAGCAT  
 AGAGCCCTTTAGAAAAACAAAATCCAGACATAGTATCTATCATACTGGATGATTGTATGTAGGATCTGACTTAGAAATAGGGCAGCAT  
 AGAGCCCTTTAGAAAAACAAAATCCAGACATAGTATCTATCATACTGGATGATTGTATGTAGGATCTGACTTAGAAATAGGGCAGCAT  
 AGAGCCCTTTAGAAAAACAAAATCCAGACATAGTATCTATCATACTGGATGATTGTATGTAGGATCTGACTTAGAAATAGGGCAGCAT  
 GAY HKN RTN HKN DVN  
 508RT=170 538RT=180 550RT=184 568RT=190

# Mutación M184V (Resistencia a 3TC)

**Sensible**



**Resistente**



# INTERPRETACION

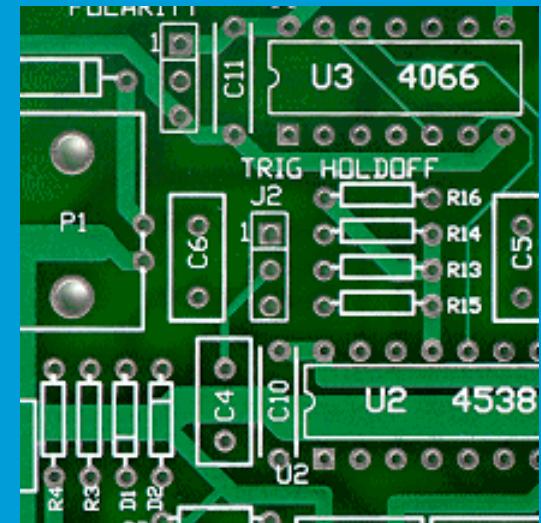
Comparación de secuencias obtenidas con secuencia de referencia

## BASES DE DATOS



**Secuencia obtenida**

- Institucionales  
(Stanford University, IAS)
- OpenGene (VGI)
- Fenotipo Virtual (Virco)



**CI<sub>50%</sub> base de datos**



**INSTITUTO  
DE INVESTIGACIONES  
BIOMÉDICAS  
EN RETROVIRUS Y SIDA**  
ex Centro Nacional de Referencia para el Sida



Inquiries to: INBIRS (ex CHRS),  
Paraguay 2155, piso 11,  
Buenos Aires, Argentina.  
info@inbirs.conicet.org.ar

# Informe del genotípico de la resistencia del VIH

Para uso exclusivo en investigación

Información del paciente	Información del ensayo	Información del médico
Nombre:	ID de la muestra: S1194	
ID del paciente:	ID secundaria:	
Fecha de nacimiento:	Fecha de ingreso:	
	Fecha de entrega:	
Fármacos NRTI/NtRTI		Inhibidores de la proteasa
Lamivudina	<b>Alto nivel de resistencia</b>	Atazanavir/r <b>Susceptible</b>
Abacavir	<b>Alto nivel de resistencia</b>	Darunavir/r <b>Susceptible</b>
Zidovudina	<b>Resistencia intermedia</b>	Fosamprenavir/r <b>Susceptible</b>
Estavudina	<b>Resistencia intermedia</b>	Indinavir/r <b>Susceptible</b>
Didanosina	<b>Alto nivel de resistencia</b>	Lopinavir/r <b>Susceptible</b>
Emtricitabina	<b>Alto nivel de resistencia</b>	Nelfinavir <b>Susceptible</b>
Tenofovir	<b>Susceptible</b>	Saquinavir/r <b>Susceptible</b>
Fármacos NNRTI		Tipranavir/r <b>Susceptible</b>
Efavirenz	<b>Alto nivel de resistencia</b>	Mutaciones relevantes de los IP:
Etravirina	<b>Bajo nivel de resistencia</b>	L10V
Nevirapina	<b>Alto nivel de resistencia</b>	
Rilpivirina	<b>Bajo nivel de resistencia</b>	
Mutaciones relevantes de los NRTI/NtRTI/NNRTI:		
L74V, K103N, M184V, G190S, T215HSTY		

**Recall**

# Prioridades en investigación en HIV

- 1. Reducir la incidencia. (Investigación Traslacional)** Pre-exposure prophylaxis, or PrEP, is a prevention option for people who are at high risk of getting HIV.
- 2. HIV/AIDS Cure Research (Investigación básica o «Discovery Science»)**
- 3. La cascada. (Investigación operacionales o de implementación)**
- 4. Co-morbilidades. (Hep C., TB, Malaria, etc)**

# Donde estamos en la cura de VIH?

**Enfermedad crónica. Tratamiento de por vida.**

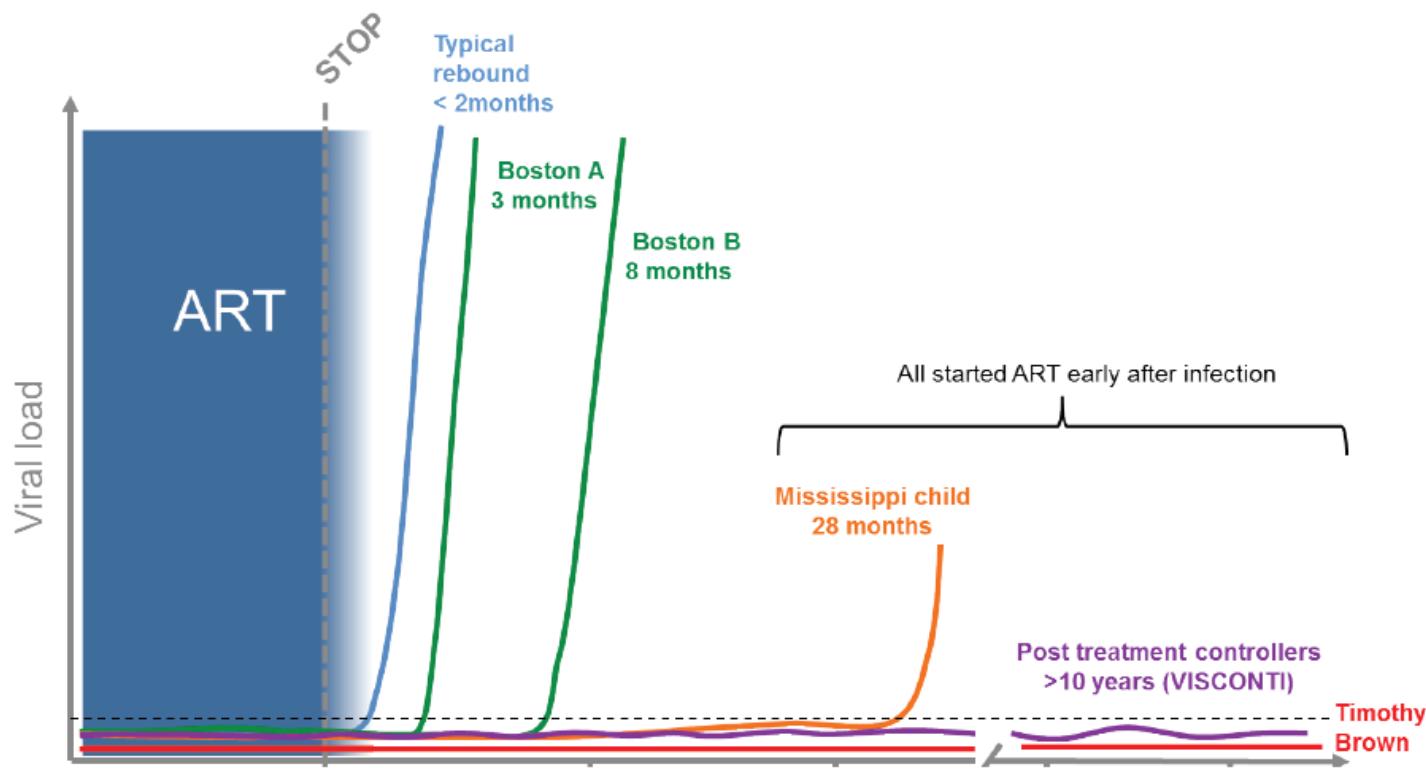
**Si se interrumpe el tratamiento el virus reaparece debido a los “reservorios virales”**

- **Cura esterilizante:** implica erradicar el virus por completo. Paciente de Berlín: recibió trasplante de medula CCR5 Δ32.
- **Remisión virológica sostenida:** ausencia de rebote viral luego de retirado el ART.  
El virus permanece bajo control



**Principal objetivo en cura**

# Casos de Remisión Virológica Sostenida



VISCONTI = viro-immunological sustained control after treatment interruption

# **Distintas estrategias en cura:**

- Estrategia “shock and kill”: estimular al virus a que replique y salga de su estado de latencia para luego eliminarlo.
- Silenciamiento: del virus en estado latente para que no pueda reactivarse.
- Edición de genes: cortar el provirus del genoma celular y eliminarlo.
- Terapia génica: para volver a las células resistentes al virus.
- Inicio de tratamiento temprano y estimulación del sistema inmunológico.



**INBIRS**

INSTITUTO  
DE INVESTIGACIONES  
BIOMÉDICAS  
EN RETROVIRUS Y SIDA

ex Centro Nacional de Referencia para el Sida



**www.inbirs.org.ar**

Facultad de Medicina  
Paraguay 211 – Piso 11  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires