

**Jornadas Nacionales del Centenario de la SAP.  
Buenos Aires, Abril 2011.**

Mesa redonda  
**“VIH: nuevos fármacos y desarrollo de resistencia”**

**15 de Abril de 2011, 8:30hs-10:15hs**

**Toxicidad e interacciones medicamentosas  
en pediatría.**



***Dra. Graciela Barboni***  
*División Inmunología*  
*Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Bs.As.*

# Tratamiento antirretroviral.

## Nucleoside/Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

**Emtriva\***  
(emtricitabine, FTC)



**Epivir\***  
(lamivudine, 3TC)



**Retrovir\***  
(zidovudine, AZT, ZDV)



**Videx EC**  
(didanosine, ddl)



**Viread**  
(tenofovir, TDF)\*



**Zerit\***  
(stavudine, d4T)



**Ziagen\***  
(abacavir, ABC)



## Protease Inhibitors (PI)

**Aptivus**  
(tipranavir, TPV)



**Crixivan**  
(indinavir, IDV)



**Invirase**  
(saquinavir hard gel capsules, SQV)



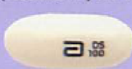
**Kaletra\***  
(lopinavir/ritonavir, LPV/r)



**Lexiva**  
(fosamprenavir, FPV)



**Norvir\***  
(ritonavir, RTV)



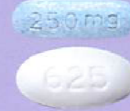
**Prezista**  
(darunavir, DRV)



**Reyataz**  
(atazanavir, ATV)



**Viracept**  
(nelfinavir, NFV)



## Fixed Dose Combinations

**Atripla**  
(TDF+FTC+EFV)



**Combivir**  
(AZT plus 3TC)

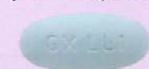


FDA Pregnancy Category D

**Epzicom**  
(ABC plus 3TC)



**Trizivir**  
(AZT plus 3TC plus abacavir)



**Truvada**  
(TDF plus FTC)



## Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI)

**Intellec**  
(etravirine, ETV)



**Rescriptor**  
(delavirdine, DLV)



**Sustiva\***  
(efavirenz, EFV)



**Viramune\***  
(nevirapine, NVP)



FDA Pregnancy Category D

## Entry Inhibitors

**Fuzeon**  
(enfuvirtide, T-20)  
Fusion Inhibitor



**Selzentry**  
(maraviroc, MVC)  
CCR5 Antagonist



## Integrase Inhibitors

**ISENTRESS**  
(raltegravir, RAL)



All pills shown in actual size.

Medication brand names appear in bold. Generic names and commonly used abbreviations appear in parentheses.

\* Also available in liquid form.

3/08

# Toxicidad a antirretrovirales.

Complicaciones inmediatas y/o serias

Relacionadas a tolerancia y ev. adversos sin riesgo vital

Complicaciones a largo plazo

# Complicaciones inmediatas y/o serias

- Reacción de hipersensibilidad: ABC 5-8%  
INNRT 15-20%
- Hepatotoxicidad
- Hiperlactacidemia /acidosis láctica

# Rash cutáneo

## Frecuente

(>10%)

**NVP**

**EFV**

**ETR**

**FPV**

**ATV**

**FTC**

## Menos frecuente

(5-10%)

**ABC**

**DRV**

**TPV**

**TDF**

## Infrecuente

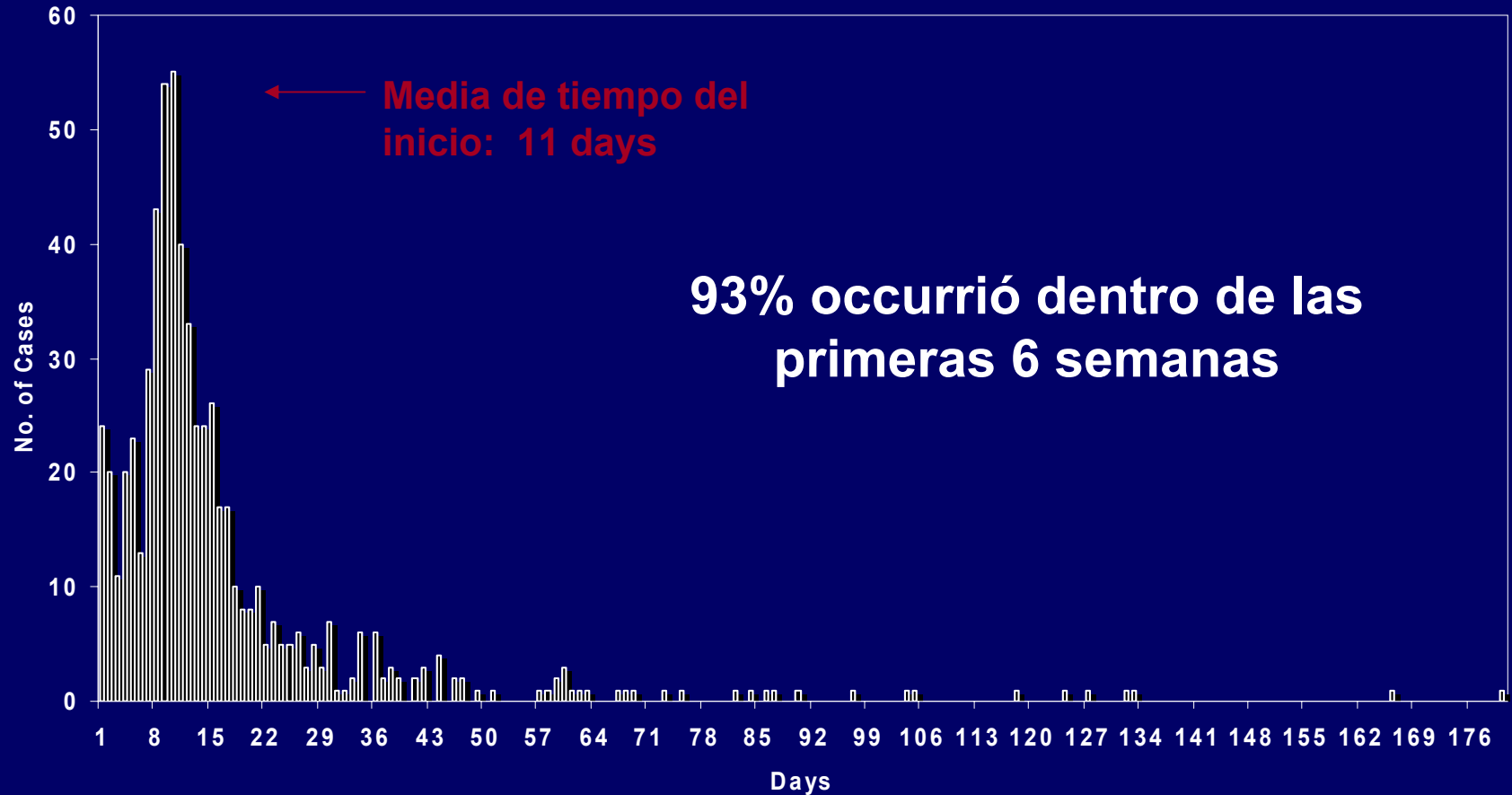
(2-4%)

**LPV/r**

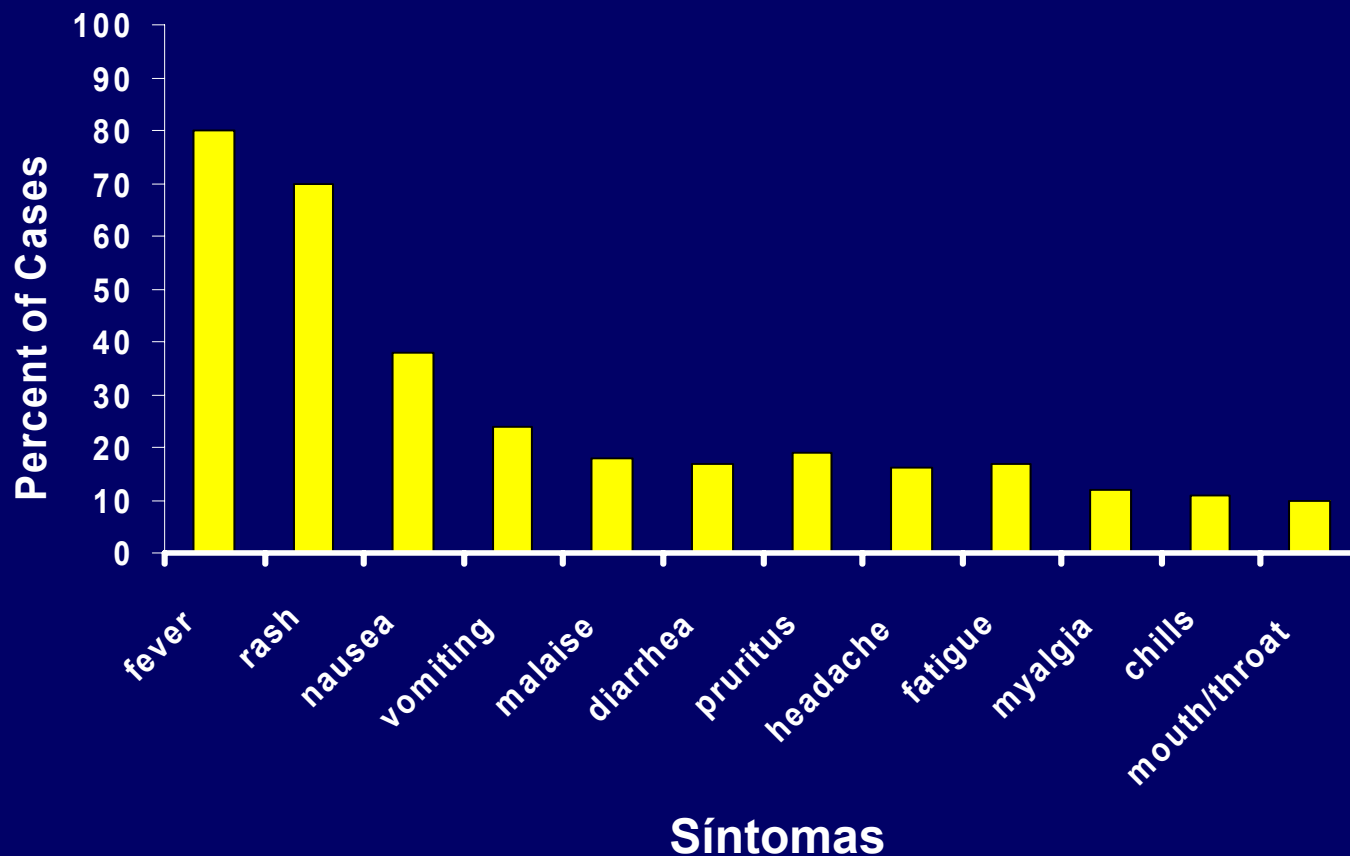
**RAL**

**MVC**

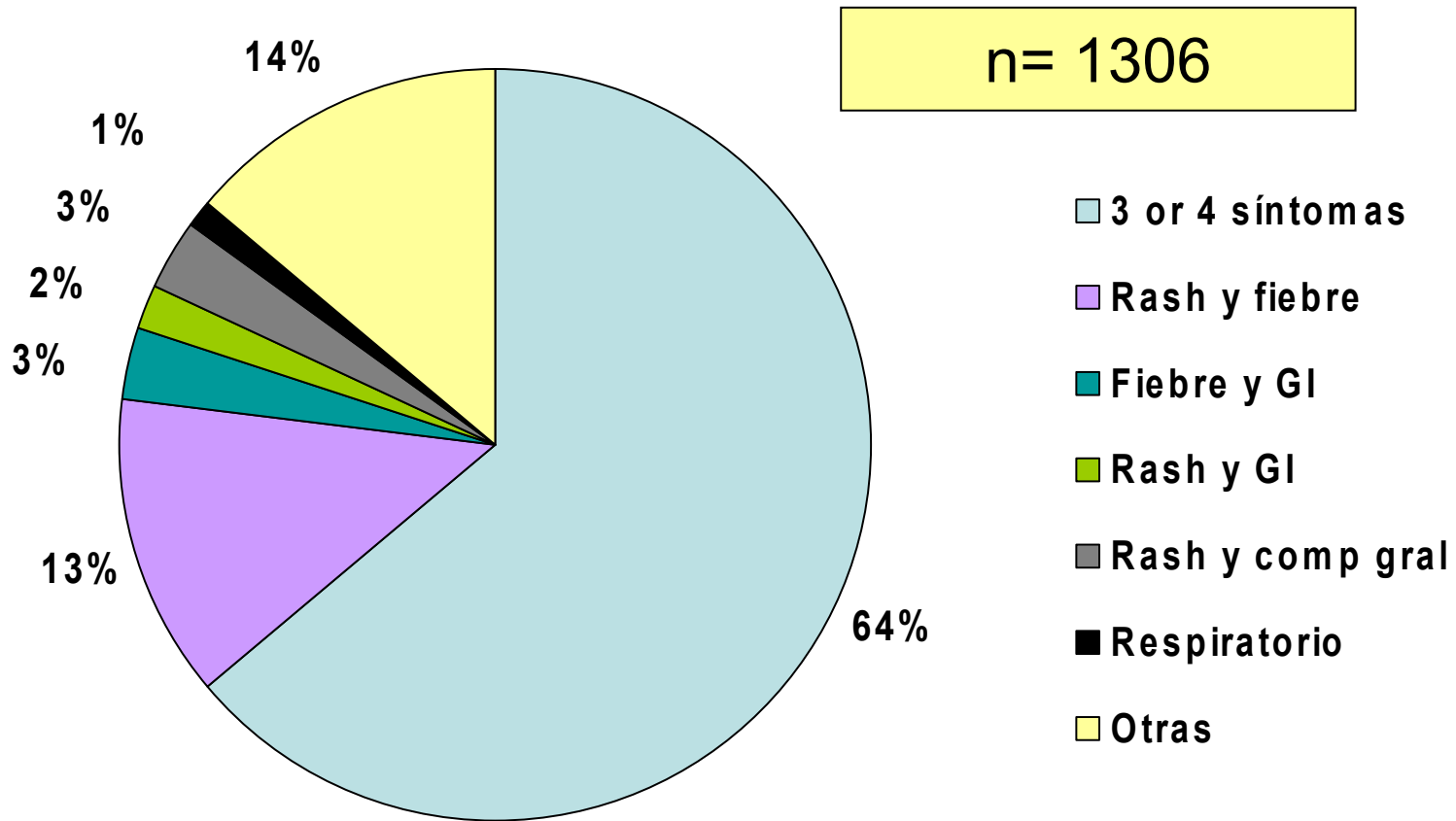
# Tiempo de inicio de síntomas de la hipersensibilidad al ABC (n = 636)



# Hipersensibilidad al Abacavir: signos y síntomas mas frecuentes (n=636)



# Hipersensibilidad al ABC: Combinación de síntomas.





# Comparación de presentación clínica inicial y luego de la reintroducción del ABC (n=112)

Síntomas	Inicial	Reintroducción
Fiebre	58%	71%
Rash	51%	64%
GI	42%	45%
Letargia		45%
Respiratori		21%
Cefalea	9%	10%
Hipotensión	5%	24%
Alt función renal	5%	12%
Taquicardia	1%	11%

**Asociación HLA B\*5701 positivo**

# Alteraciones de laboratorio en reacciones de Hipersensibilidad al ABC.

- Linfopenia
- Elevación de transaminasas
- Renal: aumento de creatinina
- Elevación de CPK
- Laboratorio se normaliza luego de la suspensión del ABC

# Hipersensibilidad: riesgos.

- Síndrome de Stevens-Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Eritema multiforme mayor

<b>Nevirapina</b>	<b>0.3%</b>
<b>Efavirenz</b>	<b>0.1%</b>
<b>Etravirina</b>	<b>&lt; 0.1%</b>

**Nevirapina**



**Darunavir**



# Hipersensibilidad a Nevirapina.

Inicio NVP (dosis bajas)

2 semanas

Sin ev. Adversos.  
Transaminasas < 5 veces  
Aumentar dosis

Rash. Evaluar mucositis,  
hepatograma, hemograma, F. renal

Sin alt mucosas, conjuntivas  
Transaminasas < 5 veces  
Seguir = dosis hasta resolución

Transaminasas >5 veces. Rash severo con:  
fiebre, alt mucosas o conjuntivas,  
granulocitopenia, falla renal

Monitoreo

Rash resuelto,  
transaminasas N.  
Aumentar dosis con monitoreo

**Suspender**



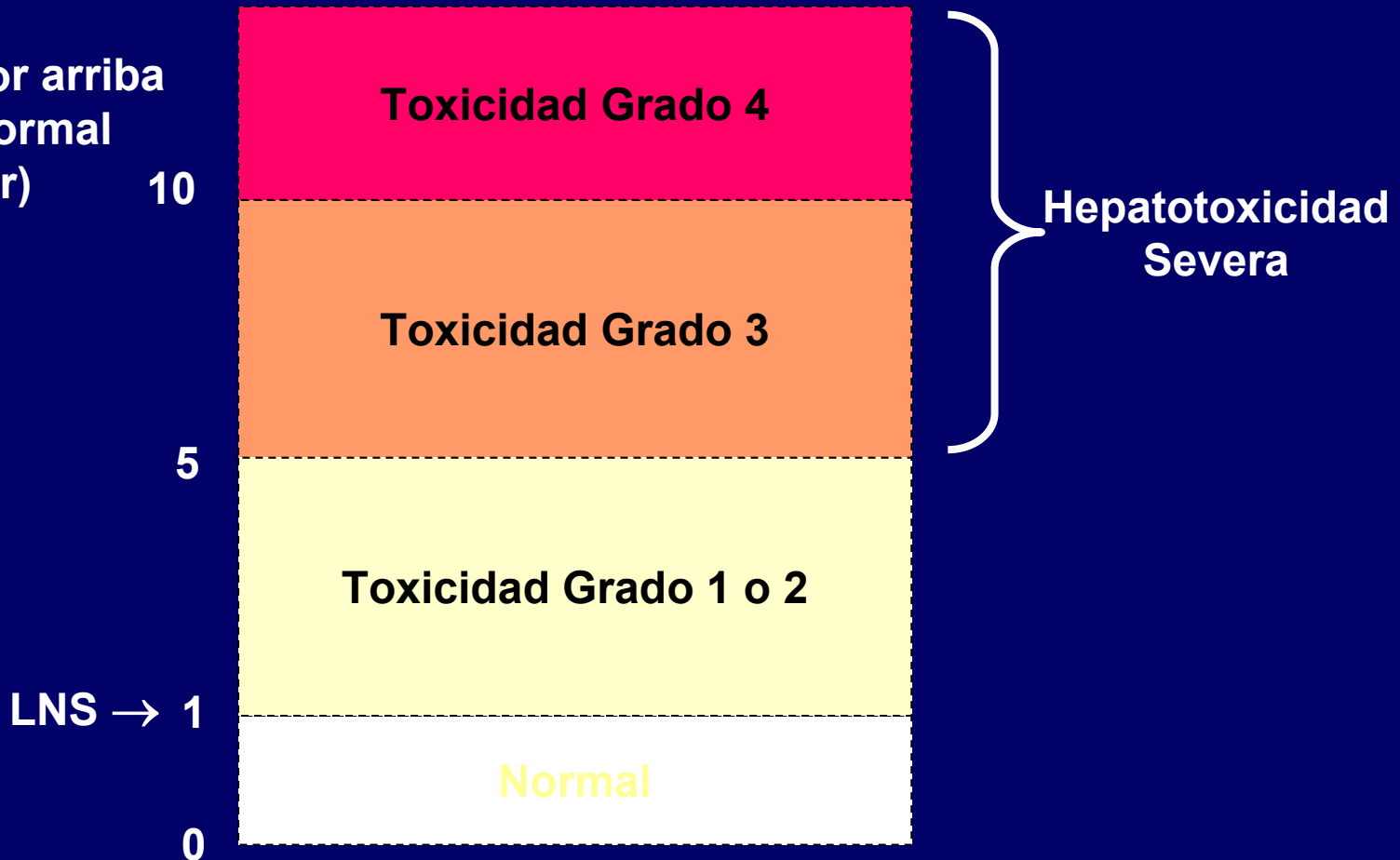
# Enfuvirtide

- Reacción hipersensibilidad
- En sitio e inyección
- Frecuencia: > 90%



# Hepatotoxicidad

Niveles de ALT or AST  
level  
(# de veces por arriba  
del límite normal  
superior)



# Hepatotoxicidad

- Todos los ARV (> Nevirapina, tripanavir)
- Con NVP: Mujer CD4 > 250 cel/mm<sup>3</sup> y embarazo  
Hombre > 400 cel/mm<sup>3</sup>
- HBV- HCV, Alcohol





# Hiperlactacidemia/acidosis láctica

- Hiperlactacidemia leve, crónica, asintomática (2.1-5.0 mmol/L):
  - Children: 15%-32%
- Symptomatic severe hyperlactatemia (>5.0 mmol/L):
  - 0.2%-2.5
- Symptomatic lactic acidosis/hepatic steatosis:
  - Rare, but high fatality rate (33%-57%)

# Hiperlactacidemia / acidosis láctica.

Síntomas: 8-20%

Lactato 2.5-5 mmol/L

Lactato > 5 mmol/L

## "H. crónica, leve asintomática

- 15-30%

Factores de riesgo:

- AZT, d4T, DDI
- Embarazadas, HBV-HCV
- Alt musculares, renal

## H. Sintomática (0.2-2.5%)

### Acidosis láctica /esteatosis hepática

- Bi <20mmol/L Anion Gap >16
- PH arterial < 7.35
- ↑ transaminasas, ↑ **CPK**
- ↑ **Lipasa y amilasa**
- **Alta mortalidad (60-80%)**

# Hiperlactacidemia / acidosis láctica.

Lactato 2.5-5 mmol/L

Lactato > 5 mmol/L

Con Bi normal:  
Monitoreo

Repetir dosaje de lactato  
Suspendar ARV  
Soporte medio interno  
Vitamina B1 y B2  
Antioxidantes (L-carnitina,  
Co-enzima Q, Vitamina C)

Seguimiento:  
Revisar Esquema ARV  
Monitoreo con lactato × 3m

# Relacionadas a Tolerancia y adherencia

- Intolerancia digestiva
- Hiperbilirubinemia: Indinavir y Atazanavir (inhibe la glucuroniltransferasa)
- Alteraciones SNC
- Anemia y neutropenia (AZT- lamivudina)
  - Trimetoprim-sulfametoxazol, Anfotericina B, dapsona, ganciclovir, interferon, pentamidina, pirimetamina, ribavirina, sulfonamidas

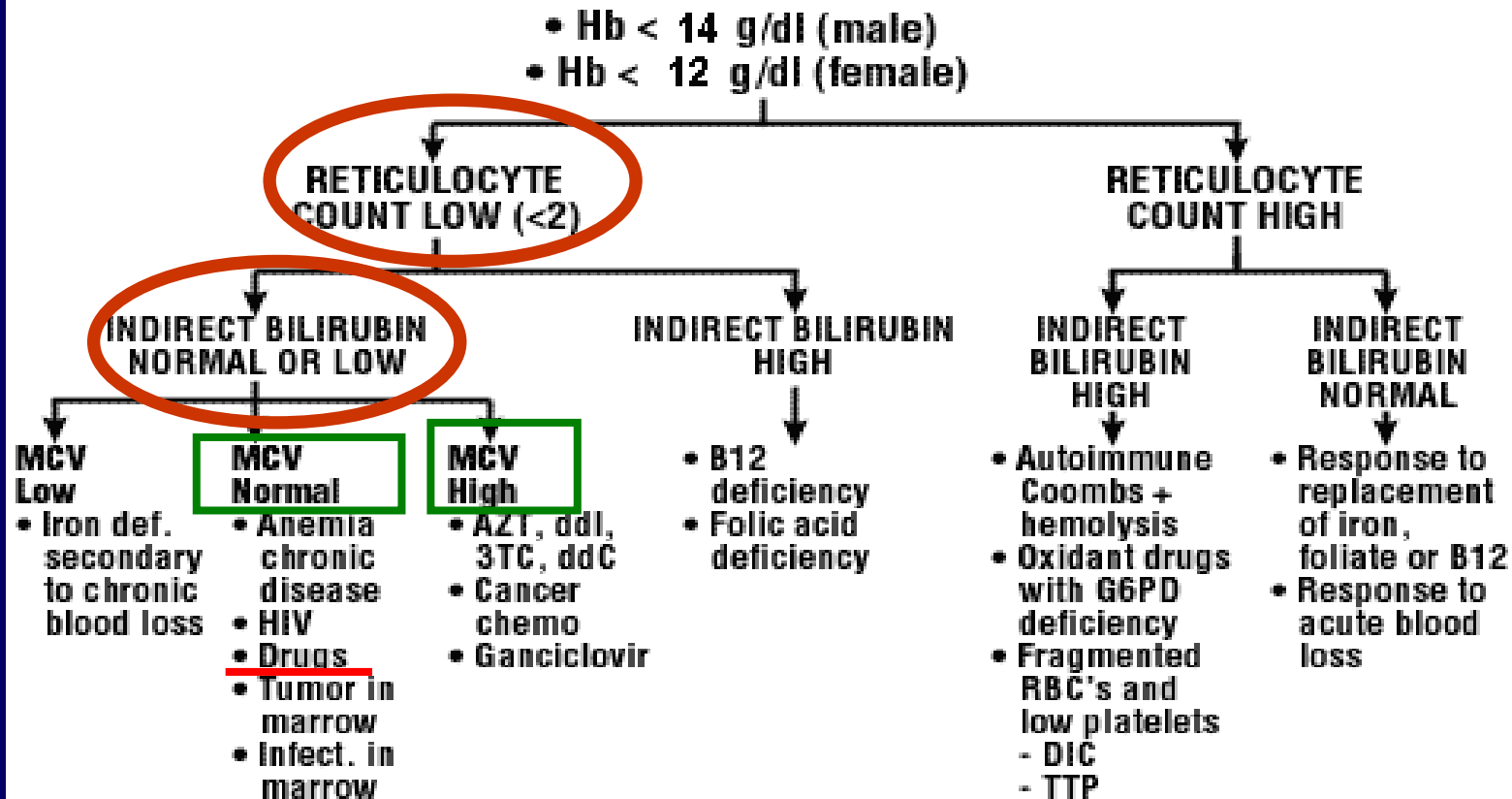
# ANEMIA Y VIH

- Impacto del HAART en la anemia
  - Seguimiento en 1624 pacientes naive
    - Prevalencia de anemia moderada y severa
      - Basal 64% 1.2%
      - 6 meses de HAART 52% 1.2%
      - 12 meses de HAART 45% 0.6%

# Anemia y VIH

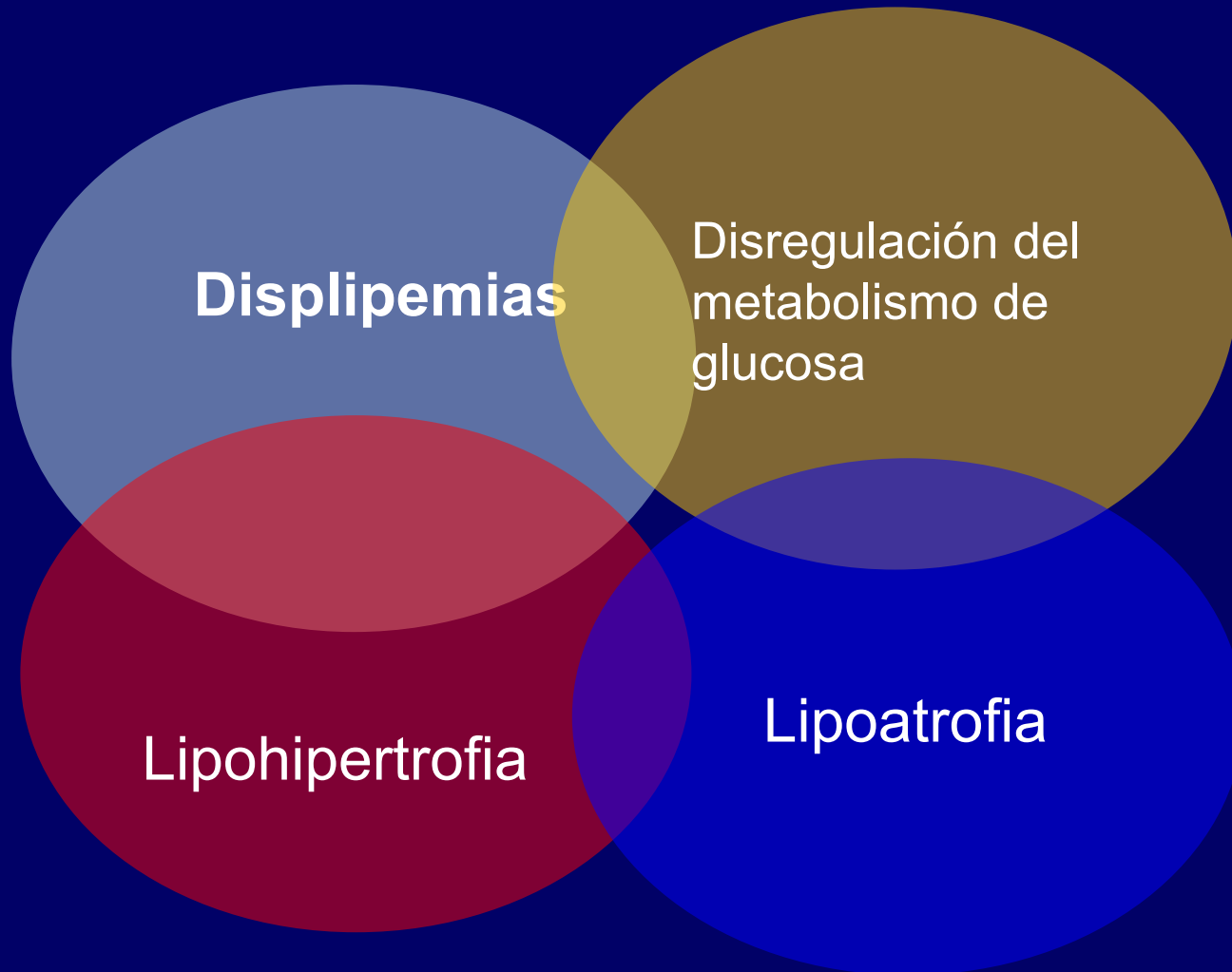
## Abordaje Diagnóstico

### SIMPLIFIED EVALUATION OF ANEMIA IN THE HIV-INFECTED PATIENT



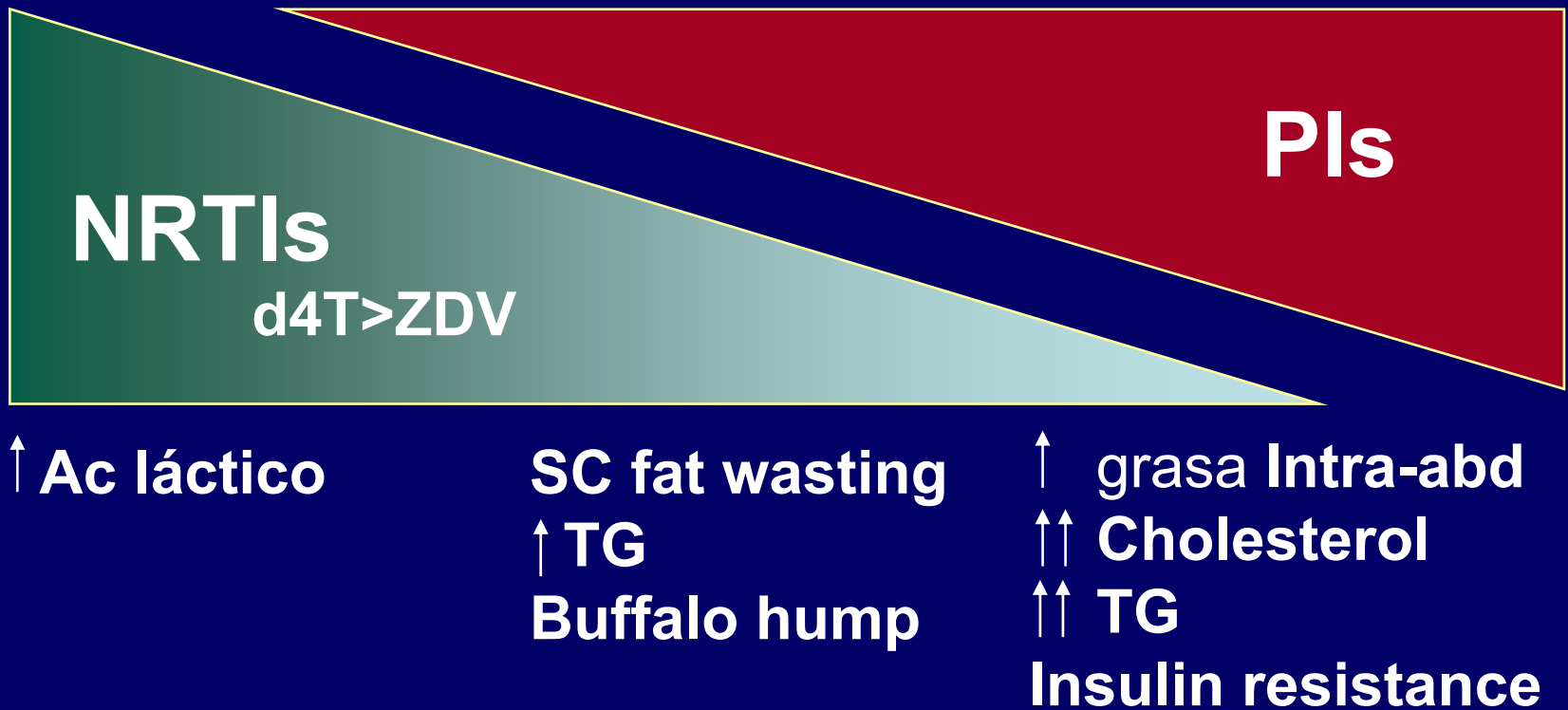
# Complicaciones a largo plazo

# Alteraciones morfológicas y metabólicas.





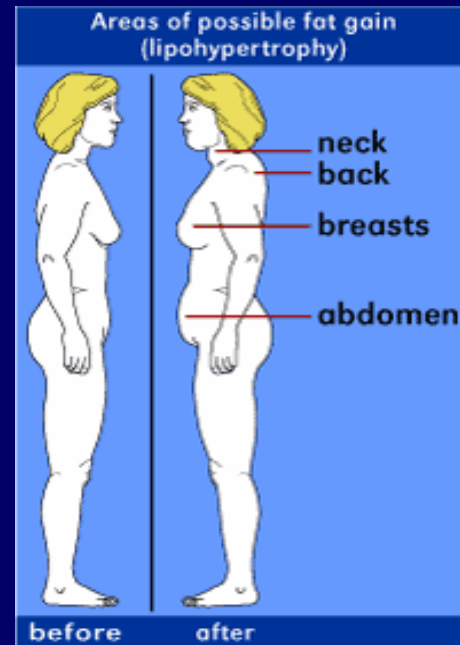
# Síndrome de lipodistrofia. NRTIs versus IP.



# SLPD: clínica

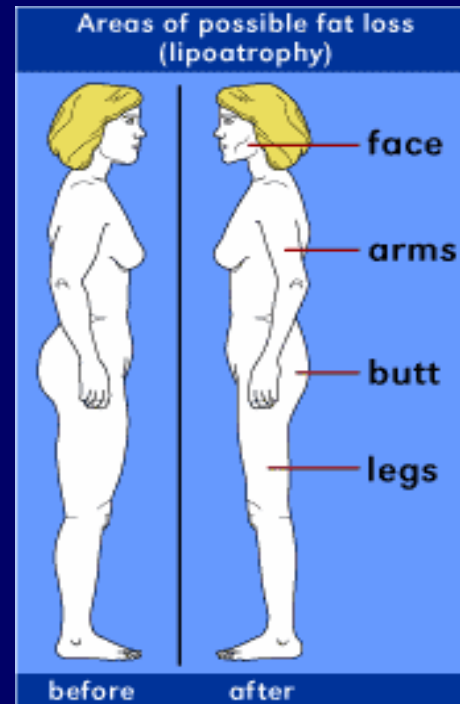
Lipohipertrofia

- Abdominal 66%
- Dorsocervical 18%
- Ginecomastia 4%



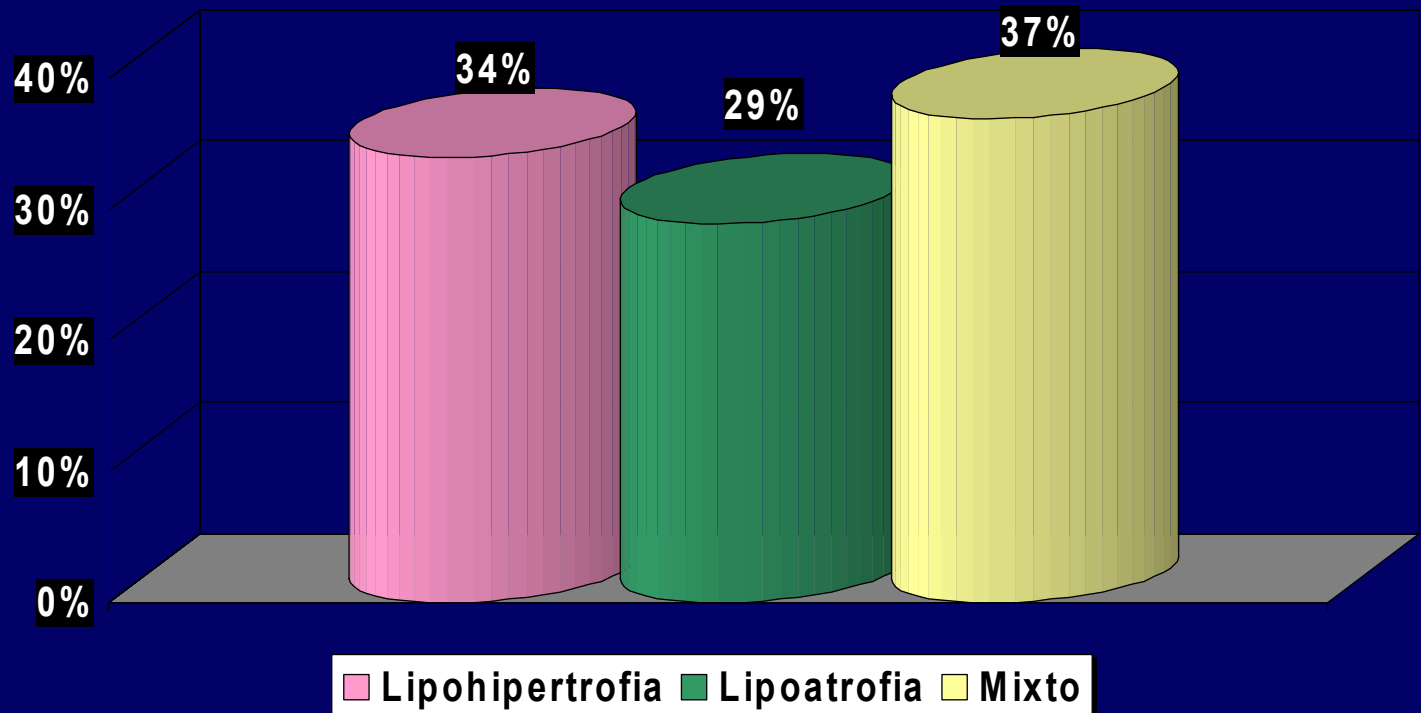
Lipoatrofia

- Facial 39%
- Brazos 37%
- Piernas 40%
- Glúteos 22%



# Síndrome de lipodistrofia (SLPD)

- Prevalencia 26% (124/477)



# Dislipemias



# SLPD: factores de riesgo.

- Femenino
- Aumento de la edad
- HIV sintomático (estadío C)
- Uso de Inhibidores de proteasa y stavudina
- Tiempo de utilización del esquema

# SLPD: factores de riesgo.

Table 3. Multivariable analysis of risk factors for fat redistribution in 432 children aged > 3 years.<sup>a</sup>

Risk factors	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)		
	Any fat redistribution	Any central lipohypertrophy	Any peripheral lipoatrophy
Female versus male sex	1.71 (1.07–2.74)*	1.65 (0.98–2.80)	1.67 (0.98–2.87)
Age (years)			
6–9 versus < 6	3.46 (1.59–7.52)**	2.56 (1.02–6.45)*	3.74 (1.51–9.28)**
10–13 versus < 6	2.17 (0.99–4.74)	2.84 (1.14–7.06)*	2.32 (0.92–5.83)
≥ 14 versus < 6	2.72 (1.17–6.30)*	3.31 (1.34–9.21)*	2.01 (0.73–5.52)
CDC clinical class C versus N or A	2.15 (1.18–3.91)*	2.51 (1.29–4.82)*	2.10 (1.07–4.15)*
Protease inhibitor use: ever versus never	2.41 (1.18–4.91)*	2.04 (0.88–4.69)	1.87 (0.83–4.23)
Stavudine use: ever versus never	3.36 (1.81–6.26)**	2.89 (1.43–5.89)**	4.11 (1.86–9.08)**

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.005$ .

<sup>a</sup>Logistic regression included 432 children with information on all the variables, of whom 113 had fat redistribution.

Femenino

Aumento de edad:

Edad 10-13 años vs. < 6 años: 3 veces mayor riesgo

# SLPD: factores de riesgo.

Table 3. Multivariable analysis of risk factors for fat redistribution in 432 children aged > 3 years.<sup>a</sup>

Risk factors	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)		
	Any fat redistribution	Any central lipohypertrophy	Any peripheral lipotrophy
Female versus male sex	1.71 (1.07–2.74)*	1.65 (0.98–2.80)	1.67 (0.98–2.87)
Age (years)			
6–9 versus < 6	3.46 (1.59–7.52)**	2.56 (1.02–6.45)*	3.74 (1.51–9.28)**
10–13 versus < 6	2.17 (0.99–4.74)	2.84 (1.14–7.06)*	2.32 (0.92–5.83)
≥ 14 versus < 6	2.72 (1.17–6.30)*	3.31 (1.34–9.21)*	2.01 (0.73–5.52)
CDC clinical class C versus N or A	2.15 (1.18–3.91)*	2.51 (1.29–4.82)*	2.10 (1.07–4.15)*
Protease inhibitor use: ever versus never	2.41 (1.18–4.91)*	2.04 (0.88–4.69)	1.87 (0.83–4.23)
Stavudine use: ever versus never	3.36 (1.81–6.26)**	2.89 (1.43–5.89)**	4.11 (1.86–9.08)**

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.005$ .

<sup>a</sup>Logistic regression included 432 children with information on all the variables, of whom 113 had fat redistribution.

**Enfermedad severa (estadio C):  
2 veces mayor riesgo**

## Niveles de colesterol en niños y adolescentes.

Categoría	Colesterol Total	LDL
Alto	> 200 mg/dl	> 130 mg/dl
Bordeline	170-199 mg/dl	110-129 mg/dl
Aceptable	< 170 mg/dl	< 110 mg/dl
Triglicéridos: aceptable < a 200 mg/dl		



# Dislipidemia

Frecuencia en pediatría: 20-50%

- Todos los IPs (menor riesgo con ATV)
- NRTIs (d4T)

## Presentation

- *IPs y NRTIs*: ↑ LDL, TC, and TG
- *NNRTIs*: ↑ LDL, TC, and HDL-C

# Dislipidemia

## Factores de riesgo:

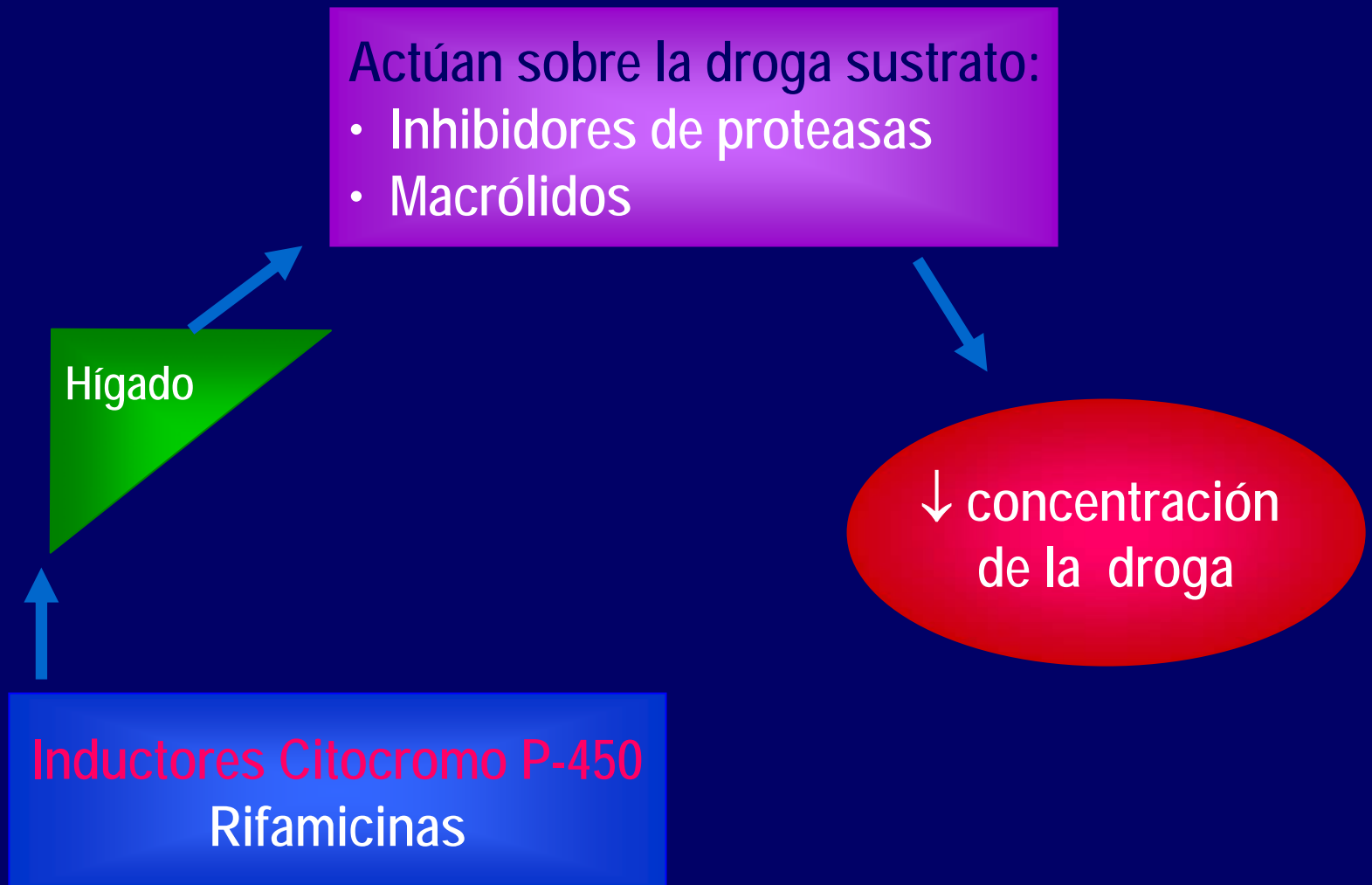
- Infección VIH
- Hipertensión
- Historia familiar
- Sind metabólico



- Sedentarismo
- Obesidad
- Cigarrillo
- Alimentación



# Interacciones medicamentosas





Muchas gracias