

8° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica.
Abril 2017.



Abordaje terapéutico del paciente viviendo con
VIH/Sida

Novedades en el tratamiento antirretroviral del niño
viviendo con VIH .

Dra. Graciela Barboni

División Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Items

- Inicio del tratamiento antirretroviral
- Avances en investigación: reservorios
- Nuevas drogas aprobadas
- Esquemas en fase de investigación

Tratamiento inmediato vs diferido

CHER (< 1 año)

TARV precoz (< 12 semanas) independiente del estado clínico y CD4:
Reduce 75% Mortalidad
Mejor neurodesarrollo
Recomendación: inicio a todo menor de 1 año

PREDICT (> 1 año-12 años)

No diferencia entre tto inmediato vs diferido respecto a progresión y neurodesarrollo.
Tto precoz: mejor talla

START (Adultos)

TARV con CD4 > 500/mm³
Reducción del 53% en riesgo de sida, enfermedades graves o muerte con el inicio precoz del TARV.

Growth and Mortality Outcomes for Different
Antiretroviral Therapy Initiation Criteria
in Children Ages 1–5 Years

Mortalidad y crecimiento en niños entre 1-5 años con inicio de TAR en distinta edades.

826 niños de 1 a 5 años

grupos: 1-2 años y 2-5 años

estrategias de TAR

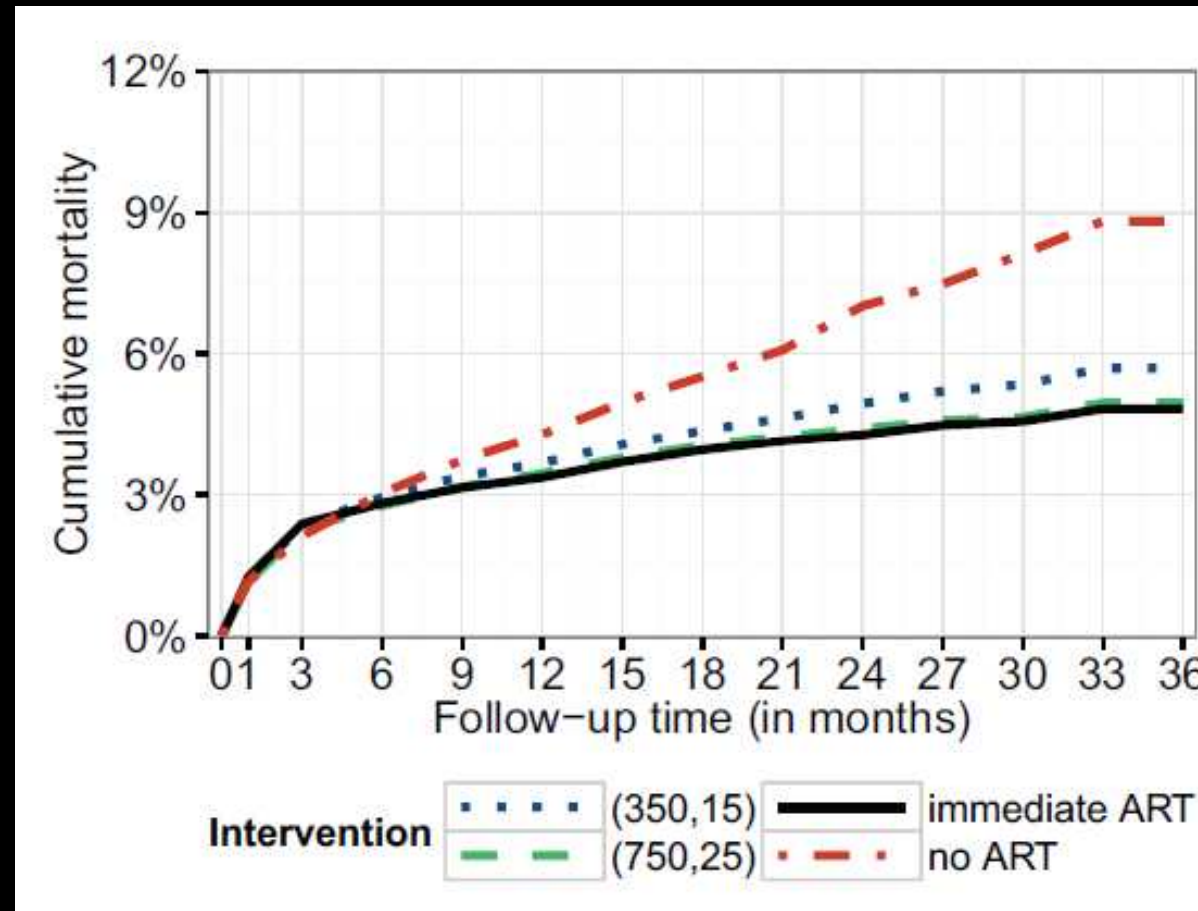
seguimiento: 3 años

67 muertes (> entre niños de 1-2 A)

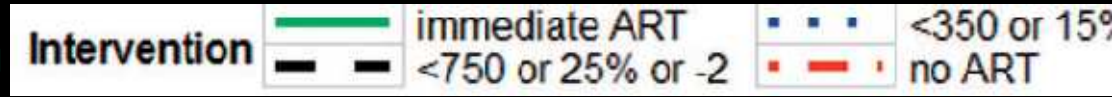
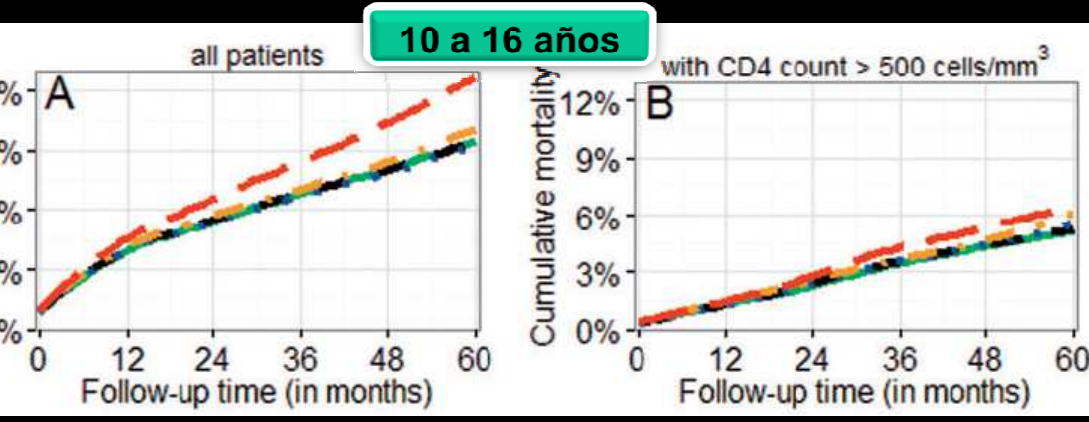
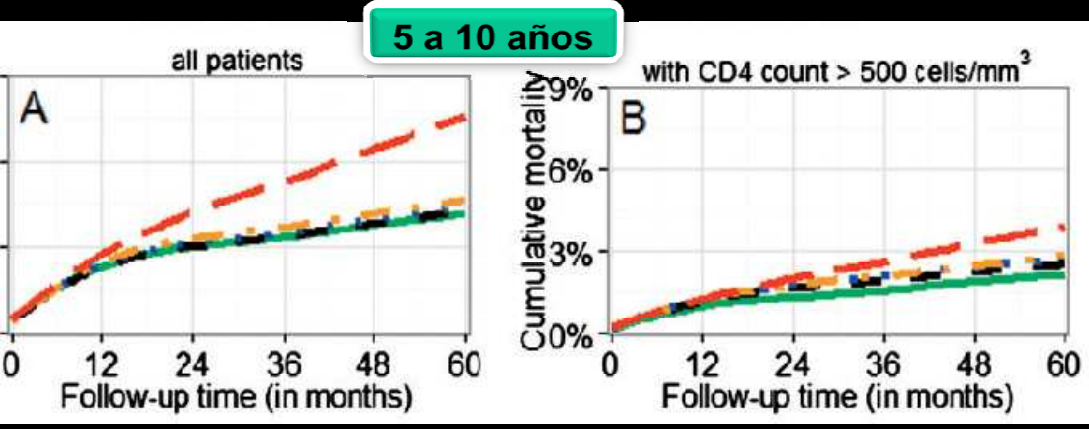
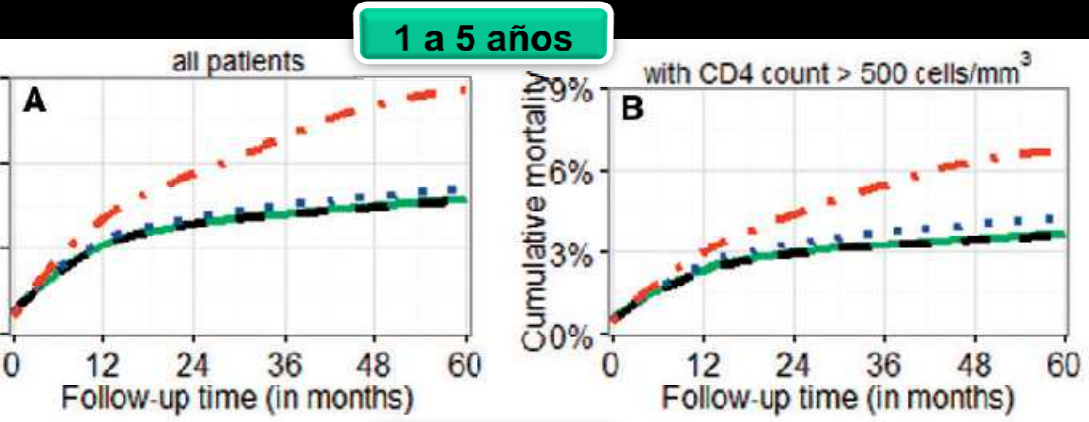
Conclusiones:

con tto temprano se observó
disminución de mortalidad y
mejor crecimiento

no diferencia entre tto temprano
vs diferido con $CD4 < 25\%$ o $< 50/mm^3$



Mortalidad según edad y estrategias de inicio del TARV



- 20,576 pacientes naive de TARV
- Edad 1-16 años, seguimiento de 5 años

Conclusiones

- Menor mortalidad y mejor crecimiento con TARV inmediato
- La diferencia de mortalidad fue clara en TARV inmediato y CD4 < 350/mm³ (no fue significativo con CD4 >500/mm³ y en adolescentes)



Recomendaciones de inicio de tratamiento antirretroviral

Tratamiento precoz (AI)

Menores de 1 año

Estadío clínico C

Inmunosupresión severa

Síntomas moderados (AII)

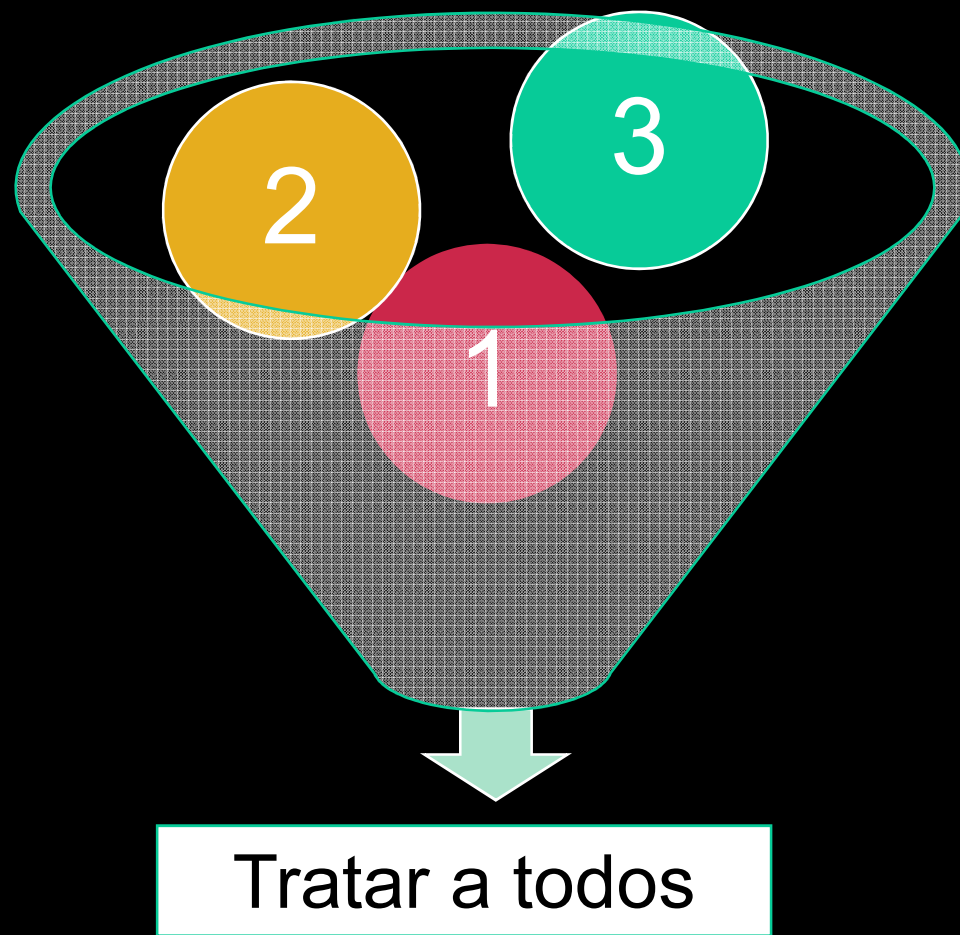
CD4 500 - 1000/mm³ en 1-< 6 años.

200 - 499/mm³ en > 6 años

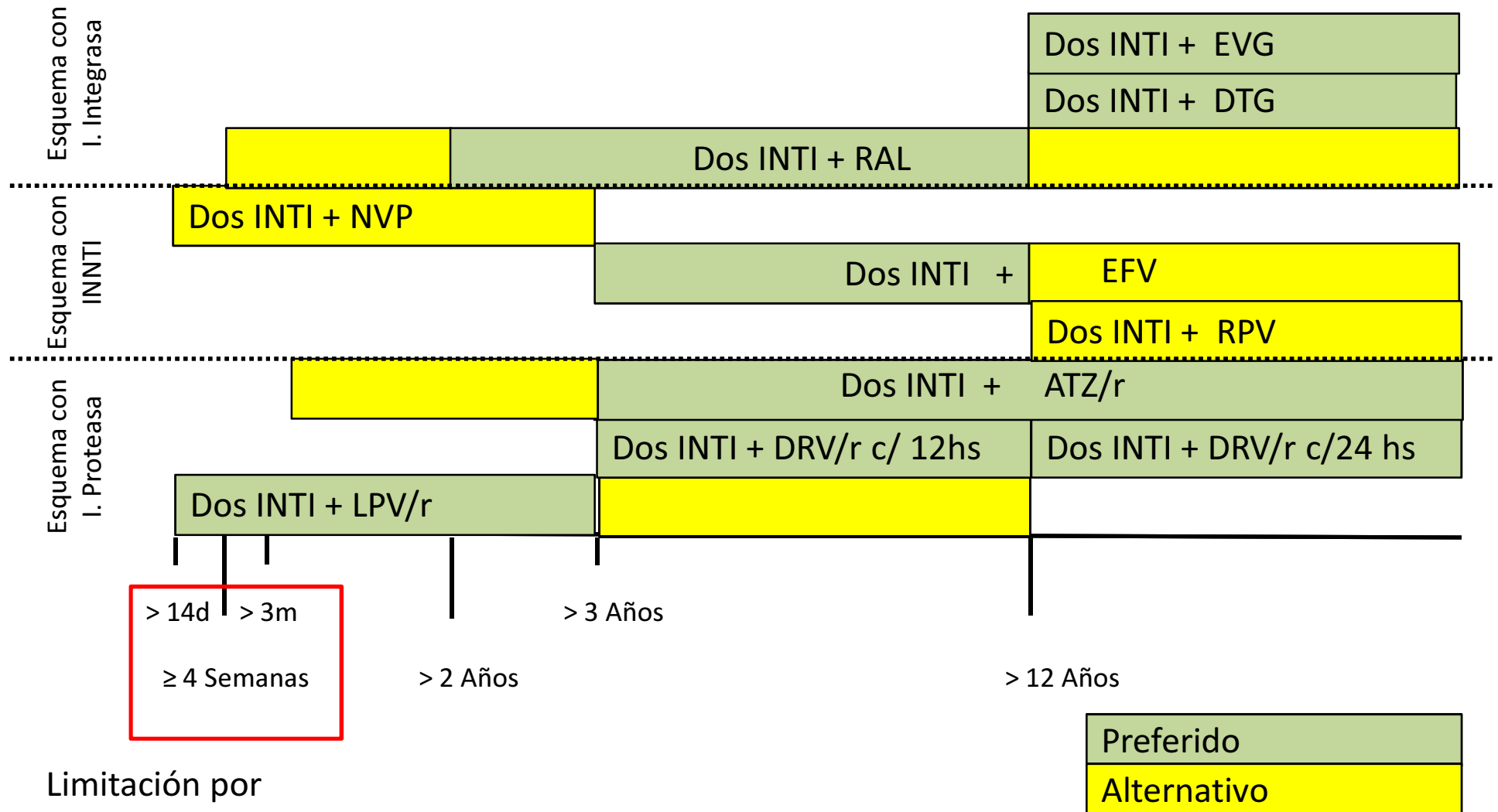
Asintomáticos o síntomas leves (BI)

CD4 > 1000/mm³ en 1-< 6 años.

> 500/mm³ en > 6 años

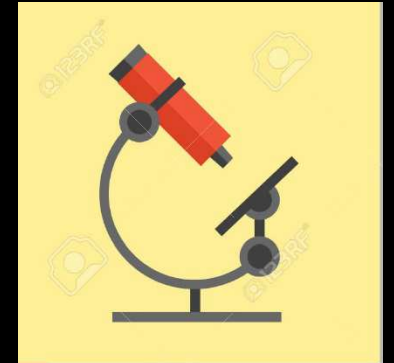


Tratamiento de inicio en pediatría

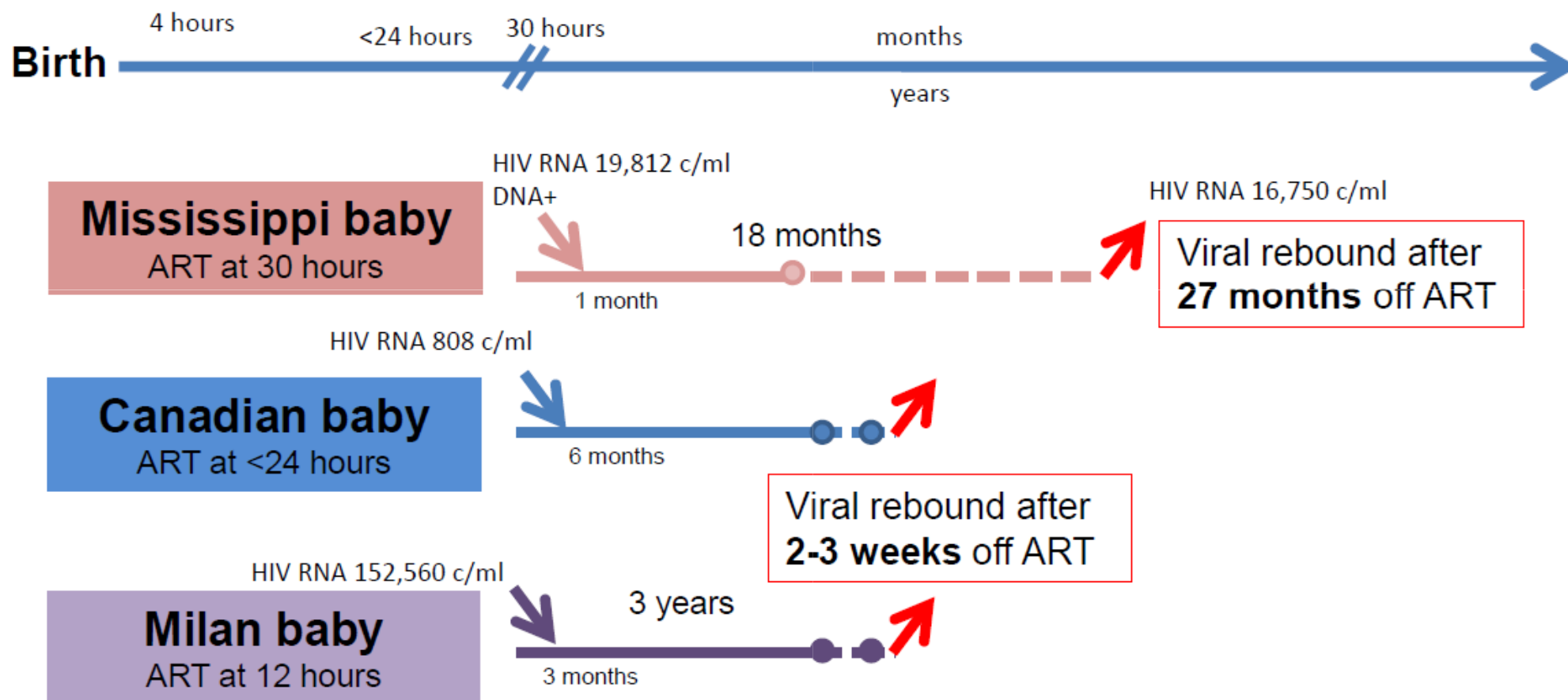


Items

- Inicio del tratamiento
- **Avances en investigación: Reservorios**
- Nuevas drogas aprobadas
- Esquemas en fase de investigación



Casos de tratamiento temprano y remisión transitoria



Los 3 niños con Carga ADN negativa y serología negativa

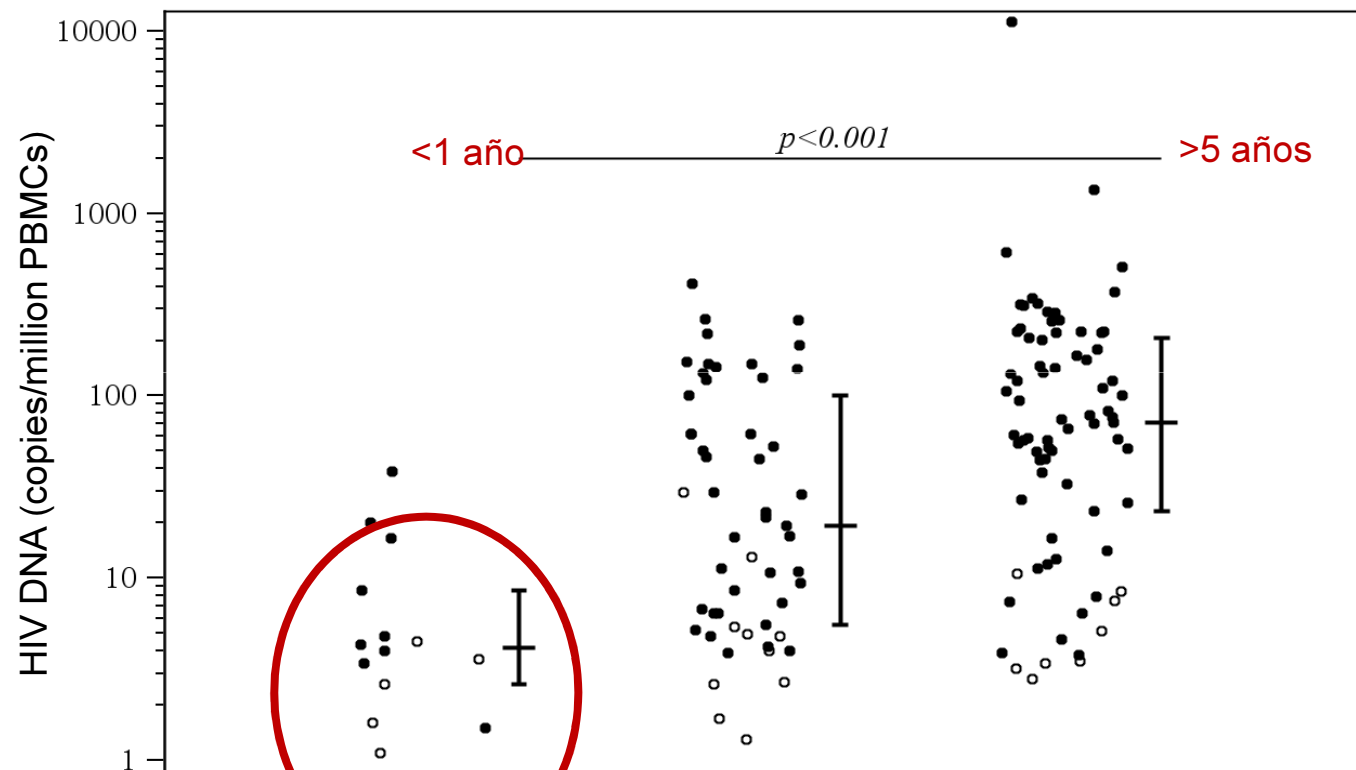
Reservorios en niños infectados por vía perinatal

Tamaño de reservorio proviral y edad de supresión virológica

144 adolescents con infección perinatal y supresión virológica

Media de edad:
14.3 años

- Media de duración del TARV:
10.2 años



Edad del control virológico

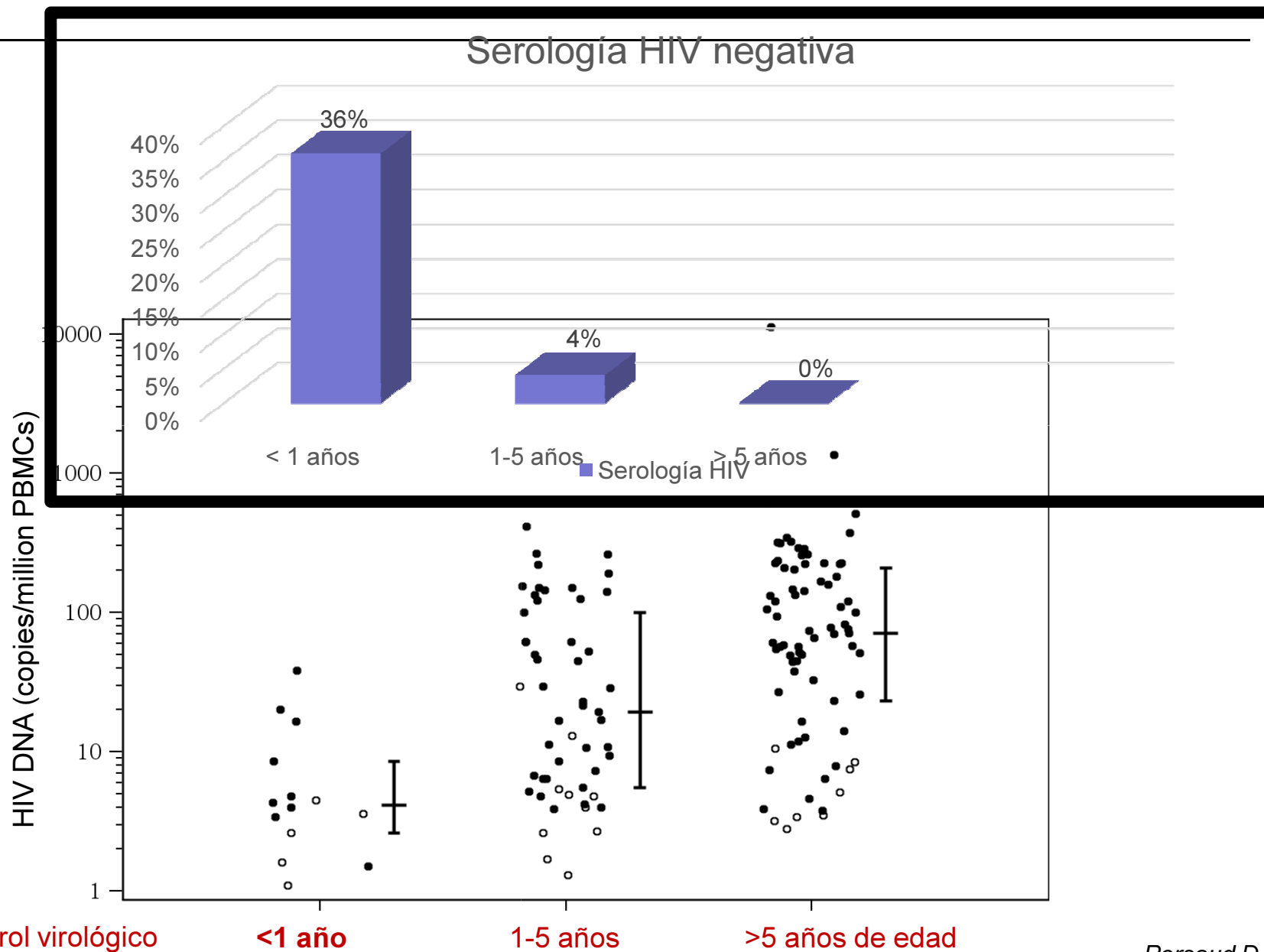
<1 año

1-5 años

>5 años de edad

N=	14	53	77
Carga proviral (copias/million PBMCs) [IQR]	4.2 [2.6, 8.6]	19.4 [5.5, 99.8]	70.7 [23.2, 70.7]

Reservorios en evolución del estado serológico

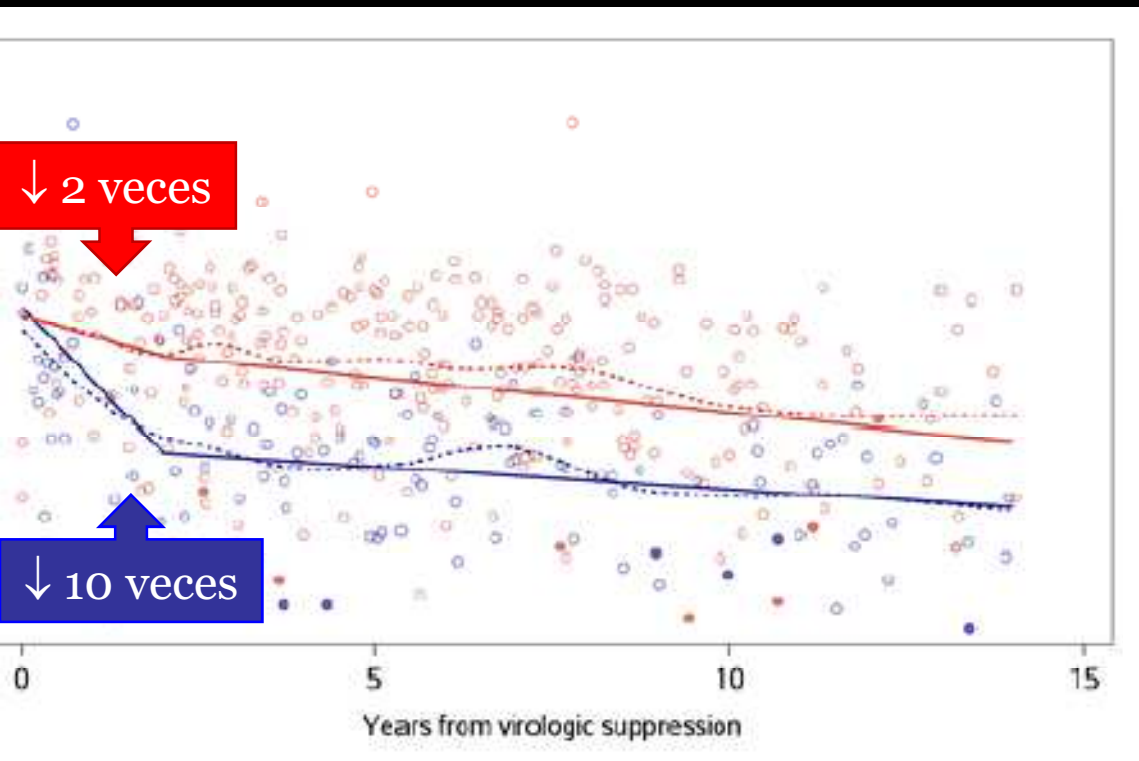


Reservorios: descenso dinámico en infección perinatal

Grupo 1: alcanzaron $CV < 400$ al año de edad (N=13)
Inicio TARV 2m. Alcanza $CV < 400$ a los 5,9m

Grupo 2: alcanzaron $CV < 400$ entre 1-5 años de edad (N=48)
Inicio TARV 1,7Años. Alcanza $CV < 400$ a los 10 m

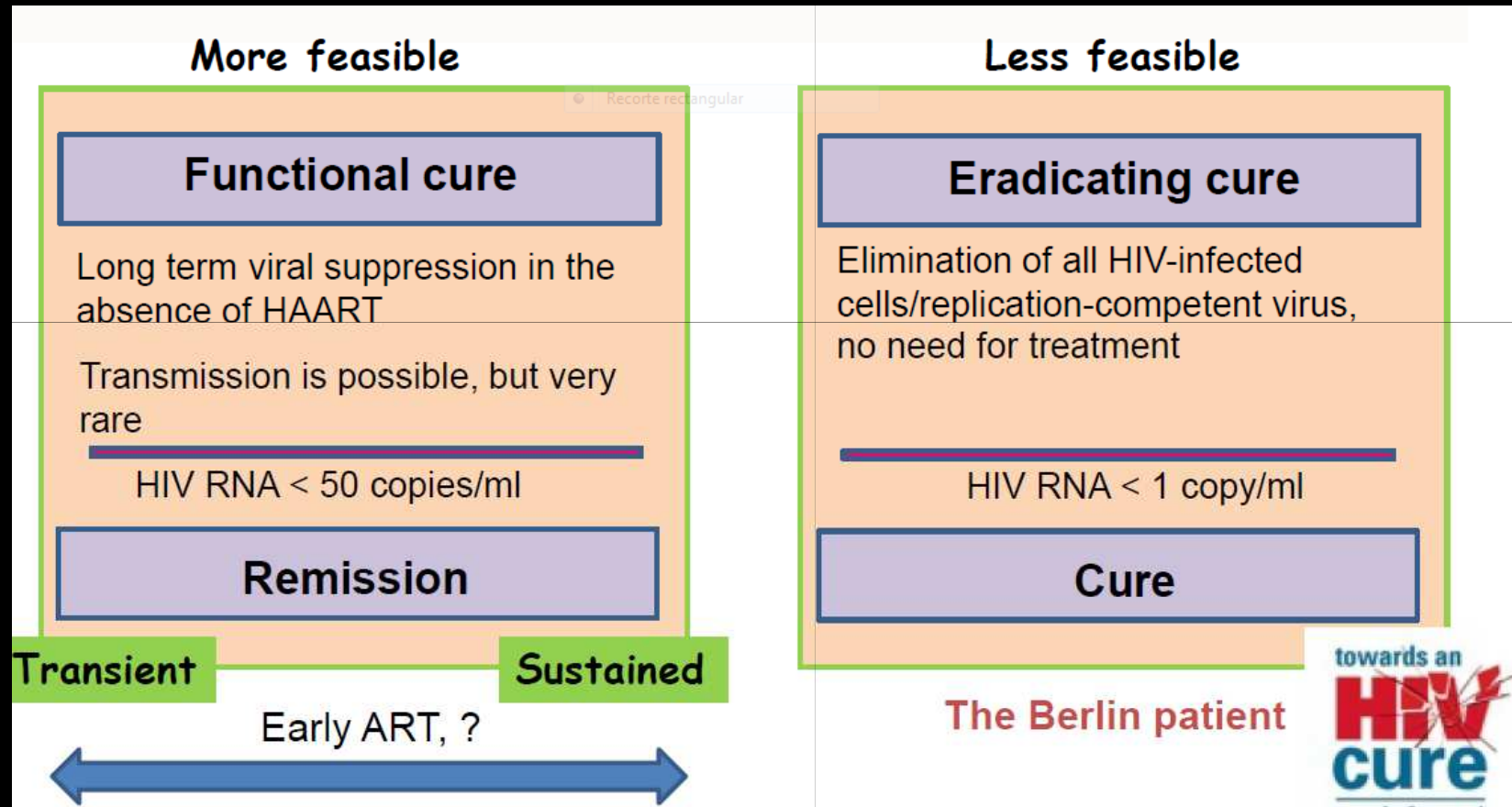
Media supresión virológica con TARV 10 años



- Durante los primeros 2 años: El HIV DNA disminuyó más rápido en el grupo 1 (tasa -0,5 Log_{10} copias/millón PBMCs/año vs. 0,15 en grupo 2) $p=0,005$

- Entre 2-14 años: el descenso más lento (tasa -0,03 Log_{10} copias/millón PBMCs/año) ($p < 0,35$)

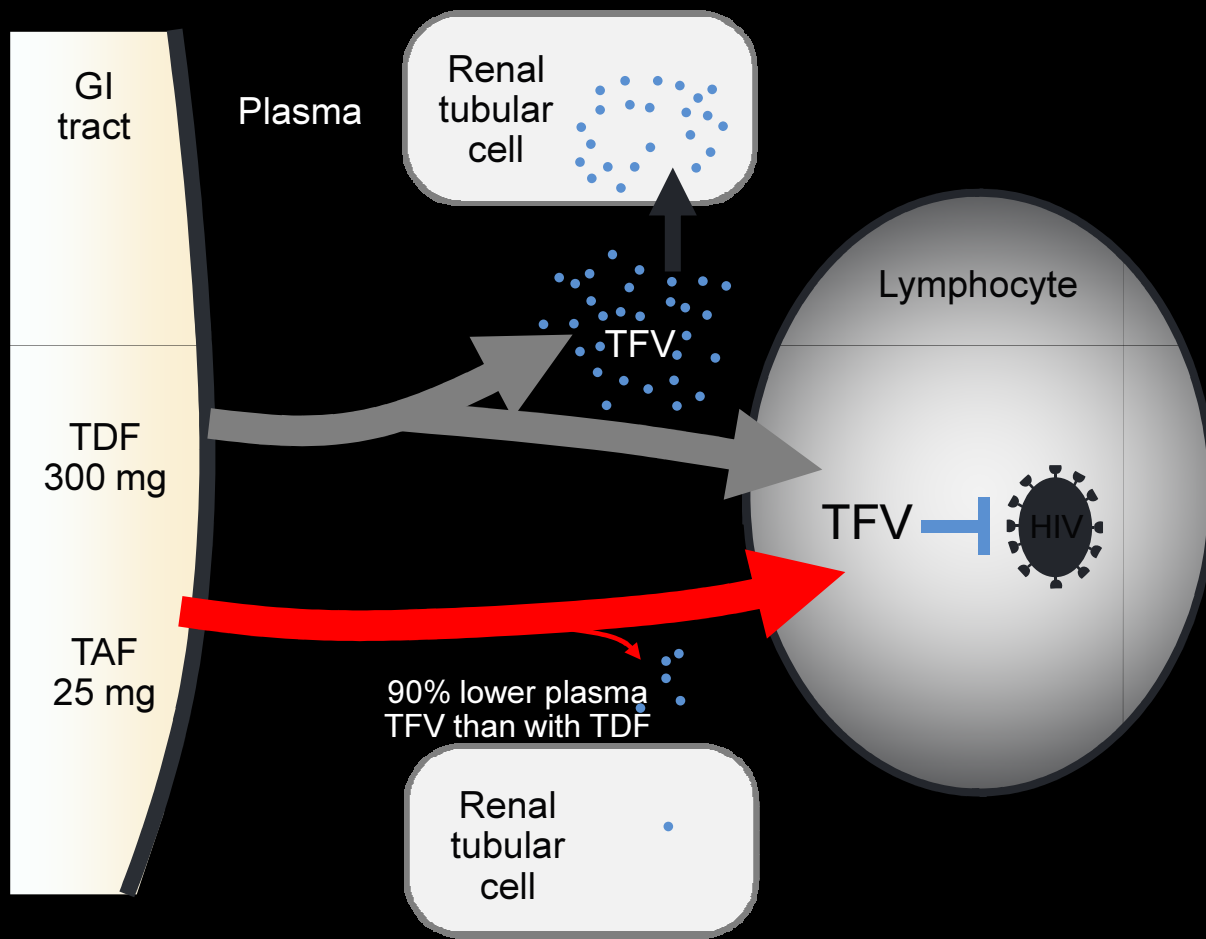
En camino????



Items

- Inicio del tratamiento
- Avances en investigación: Reservorios
- Nuevas drogas aprobadas
- Esquemas en fase de investigación

Tenofovir disoproxil (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF)



Tenofovir alafenamida (TAF)

- Similar eficacia que el TDF
- Menor impacto sobre la mineralización ósea
- Menor daño glomerular y tubular
- En > 12 años

Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) Rilpivirina

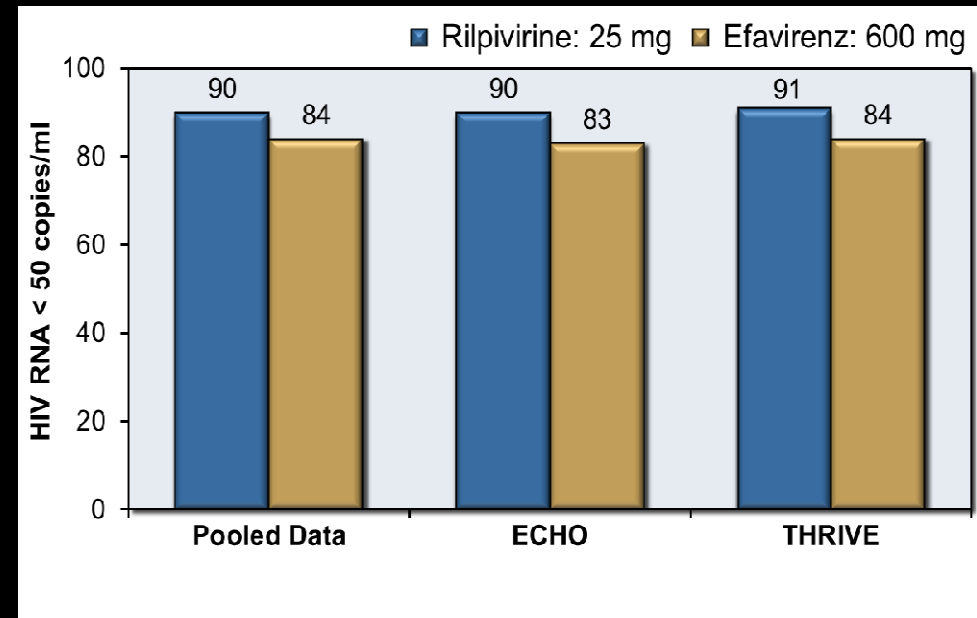
Recomendado en > 12 años, con CV
< 100,000 copias (AI)

Coformulado con
emtricitabina/tenofovir

Metabolización: Citocromo P450

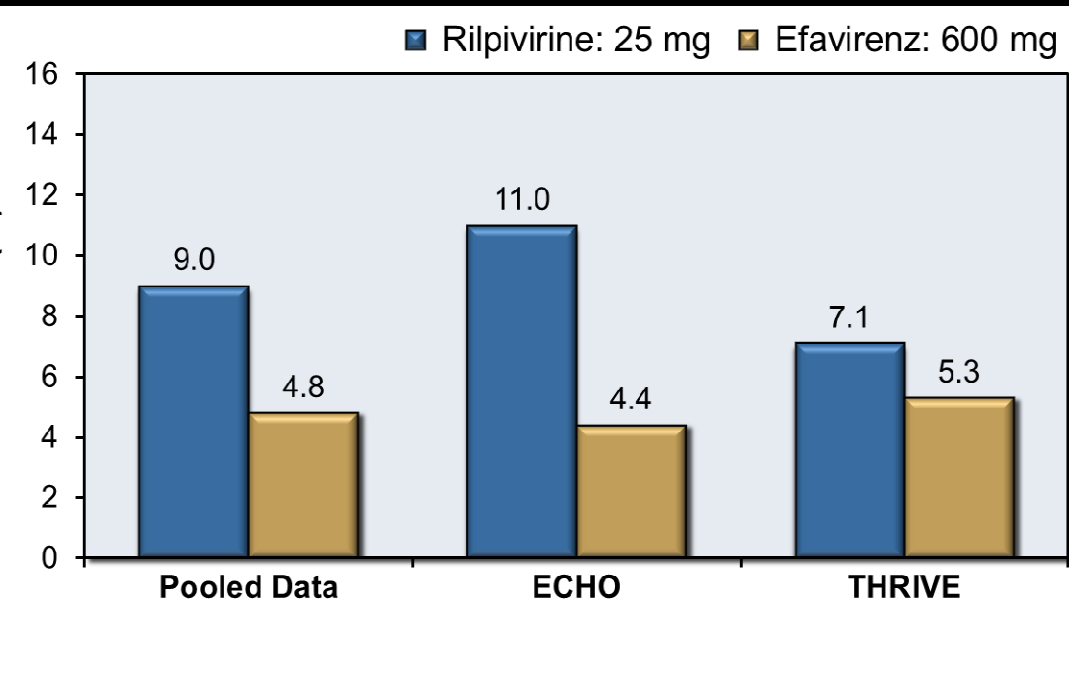
Efectos adversos (poco frecuentes):
insomnio, cefalea, mareo, pesadillas,
depresión.

Resistencia cruzada a la etravirina

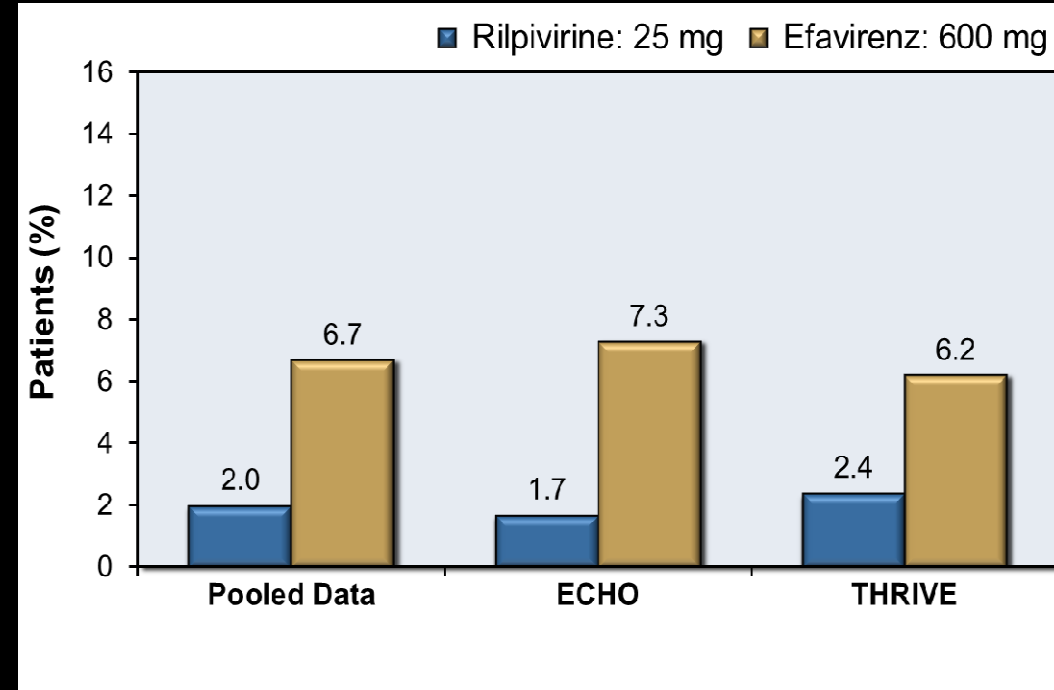


Rilpivirina: semana 48.

Semana 48: fallo virológico



Discontinuación por eventos adversos



Por fallo virológico que el efavirenz (con CV > 100,000 copias)

Rilpivirine-Tenofovir-Emtricitabine



Inhibidores de integrasa

Raltegravir

- Pocas interacciones. Cada 12 horas
- Recomendado en > 2 años

Dolutegravir

- En > 12 años
- Superior al EFV
- Superior a DRV/RTV (Flamingo)
- CROI 2017: estudio en niños 6-12 años
- Sem 48: 78% CV <400; no ev. adv grado 3 o 4.

Elvitegravir

- Con cobicistat
- Interacciones citocromo P450
- Coformulado con emtricitabina/tenofovir
- En > 12 años, >35kg

Elvitegravir-Cobicistat-Tenofovir-Emtricitabine

Dolutegravir-Abacavir-Lamivudine



Potenciadores: ritonavir y cobicistat

- Cobicistat+ Atazanavir
- Cobicistat + Darunavir
- Cobicistat + Elvitegravir

- Ritonavir + lopinavir
- Ritonavir + Darunavir 800 mg
- Ritonavir + Darunavir 600 mg

Items

- Inicio del tratamiento
- Avances en investigación: Reservorios
- Nuevas drogas aprobadas
- Esquemas o drogas en fase de investigación

Nuevas drogas- Nuevas familias de ARV

INTI	INNTI	Integrasa	Entrada	Entrada	Maduración
	Doravirina		Fostemsavir	BMS-986197	BMS-955176
MK-8591	Rilpivirina-AP	Cabotegravir		Ibalizumab	
		Bicitegravir			

En investigación

Doravirina (INNTI)

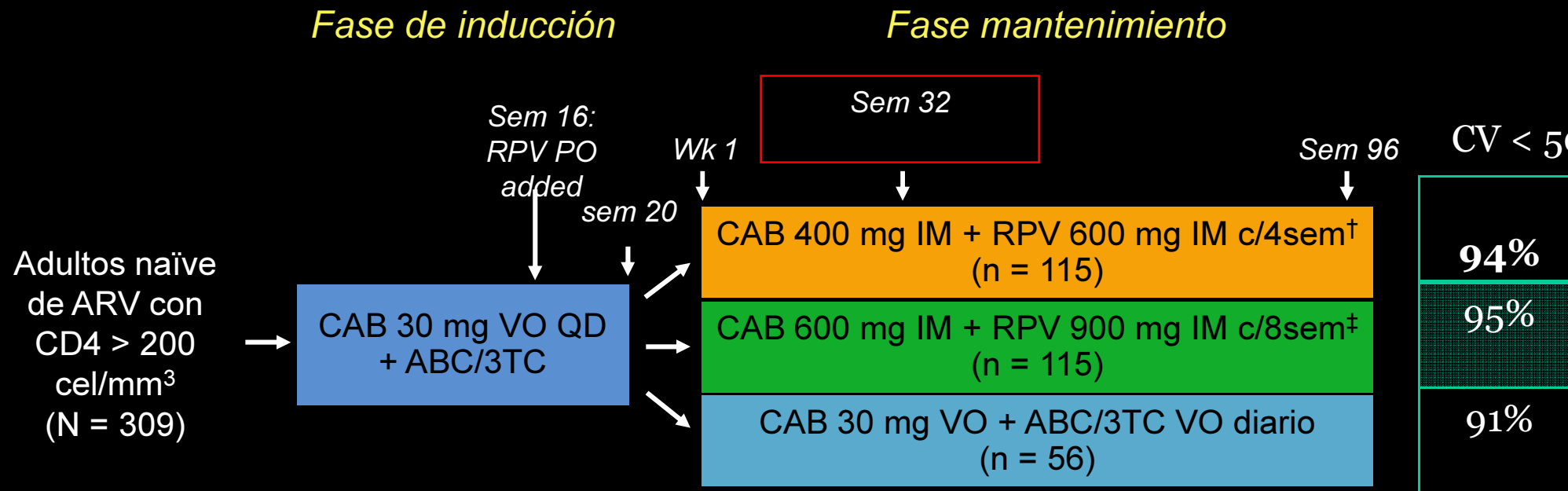
- Eficacia similar al Darunavir
- Menor alteración en perfil lipídico
- Activo frente mutaciones K103N
- Menor: diarrea, cefalea, mareos respecto al Efavirenz

Bicitegravir (inhibidor de integrasa)

- Activo frente a cepas resistentes a raltegravir y elvitegravir
- No requiere booster
- Pocas interacciones

LATTE-2: Cabotegravir IM + Rilpivirine IM terapia de mantenimiento, de acción prolongada

- Multicentrico, estudio fase IIb
- Cabotegravir LP: inhibidor de integrasa



Anticuerpos monoclonales

IBALIZUMAB

- Ac monoclonal. Se une al receptor CD4 de linfocitos T.
- Infusión EV cada 14 días
- En pacientes multirresistentes
- Resultados preliminares:
- Sem 24: 43% CV < 50 copias/ml y la mitad CV < 400 copias/ml

PRO 140

- Ac monoclonal que bloquea la entrada del virus en células, actuando sobre el receptor CCR5.
- Subcutáneo semanal

Conclusiones

- Continuar la detección precoz de recién nacidos infectados para implementar el tratamiento antirretroviral temprano
- Hay estrategias para limitar el tamaño de reservorios
- Posibilidades futuras de terapéuticas para el clearance de reservorios latentes y remisiones funcionales o cura

Muchas gracias

Futuro del tratamiento antiretroviral?

