

Abordaje terapéutico del paciente viviendo con VIH/SIDA

Los problemas: el fallo terapéutico y la toxicidad

Dra Patricia Trinidad

Helios Salud

24 de abril 2017, Buenos Aires, Argentina

Qué le pedimos hoy a los tratamientos antirretrovirales?

- Máxima eficacia virológica (CV <50 c/ml a en > 85% de los pacientes)
- Excelente tolerancia (discontinuación por eventos adversos < 5% a 48 semanas)
- Ausencia de toxicidad a largo plazo
- Poca resistencia cruzada
- Esquemas compactos
- Costo razonable

Fallo virológico

- **Respuesta virológica incompleta:**

Evaluación inicial (6 -8 semanas): descenso mínimo de 1 log

- Seguimiento

- **Niveles detectables ≥ 200 copias/ml (6 meses)**

- **Niveles detectables $\geq 20 - 50$ copias/ml (12 meses)**

- **Repique viral**

- Incremento significativo en pacientes con carga NO detectable : ≥ 200 copias/ml (especialmente >500 cps)

“Blips”: episodios aislados de aumento de la CV >200 copias/ml (en general, no representan fallo virológico)

Tratamiento antirretroviral

Fallo inmunológico

- **Respuesta inmunológica incompleta**
- Fallo en mantener rangos definidos según edad “**al menos**” por encima de inmunosupresión
- Considerar valores normales para la edad
- Descenso inmunológico significativo*

*En particular cuando hay un cambio a una categoría más avanzada


Fallo clínico

- El paciente tiene que haber estado un tiempo mínimo de 6 meses para considerar el fallo clínico

- Reevaluar el tratamiento en:
 - ❖ Progresión de deterioro neurológico
 - ❖ Fallo de crecimiento
 - ❖ Infecciones graves o recurrentes

- ***Considerar siempre el contexto de respuesta virológica e inmunológica:
evaluar posibilidad de SRI***

Respuestas discordantes

- **Pobre respuesta inmunológica con supresión virológica con buena respuesta clínica:**
- Descartar error de laboratorio
-  normal de CD4 según edad
- Efecto adverso de AZT
- Corticoides
- Hepatitis C, TBC

Respuestas discordantes

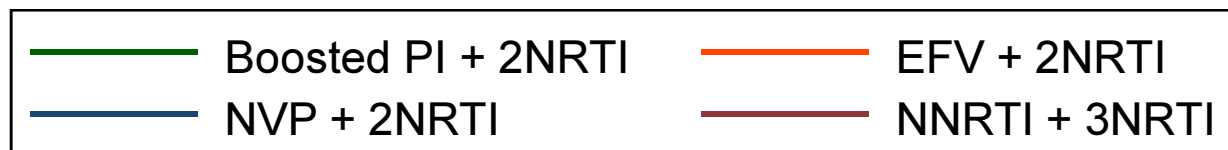
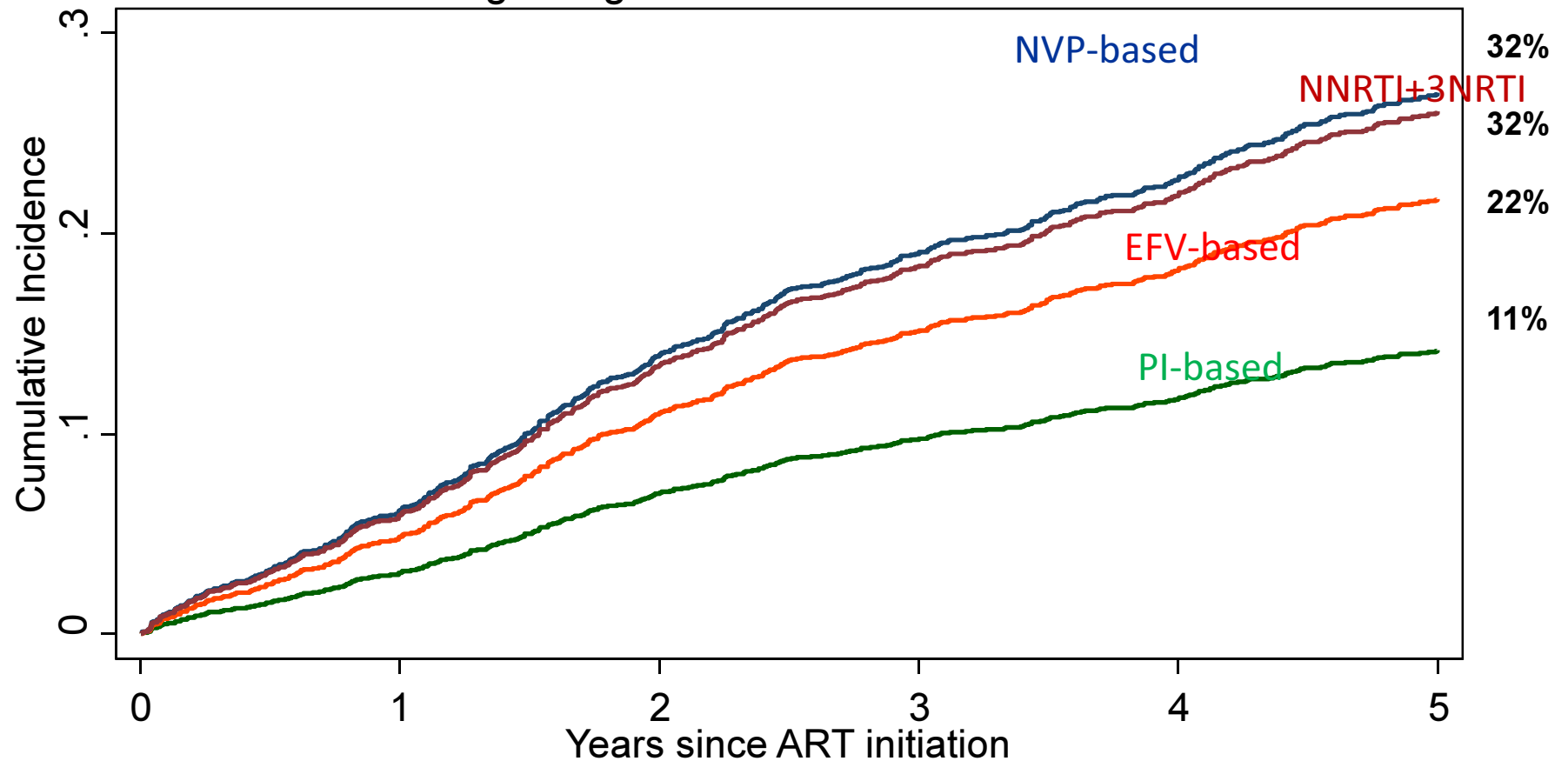
- **Pobre respuesta inmunológica con supresión virológica con mala respuesta clínica:**
- Descartar error de laboratorio: usar otro método de CV
- Desnutrición grave
- Enfermedad maligna
- Tuberculosis no tratada
- Ausencia de reserva de CD4

Qué tipo de TARV recibe?

EPPICC: Respuesta al TAR según régimen inicial

Incidencia acumulativa de necesidad de cambio de tratamiento

Según régimen inicial de tratamiento ARV

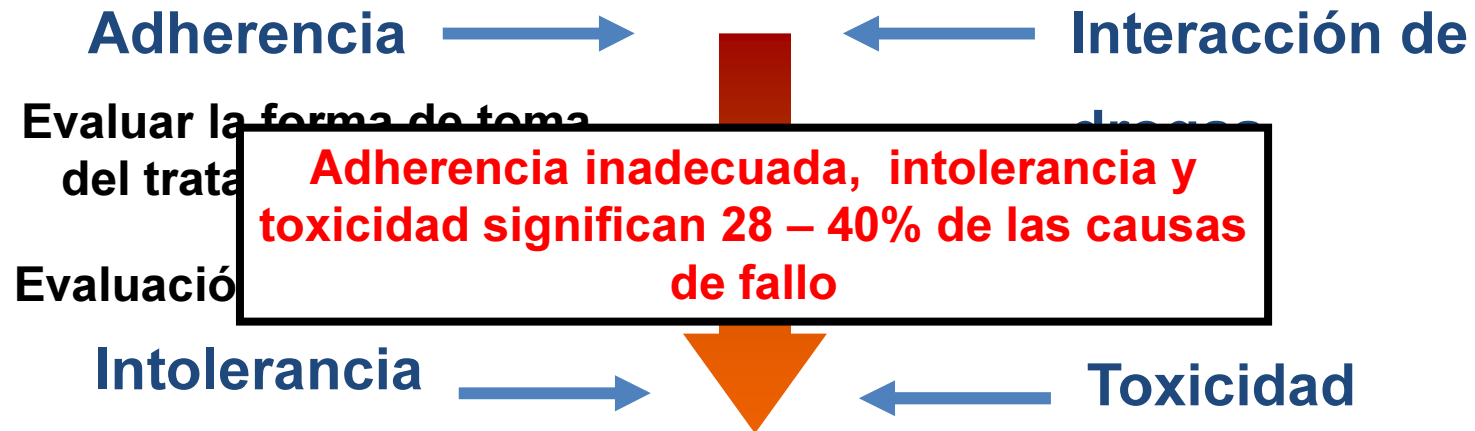


Qué hacer frente al fallo de tratamiento:

- Definir las causas del fallo (AI)

Guía para el Fallo Viroológico

Identificar y corregir causas (AI)

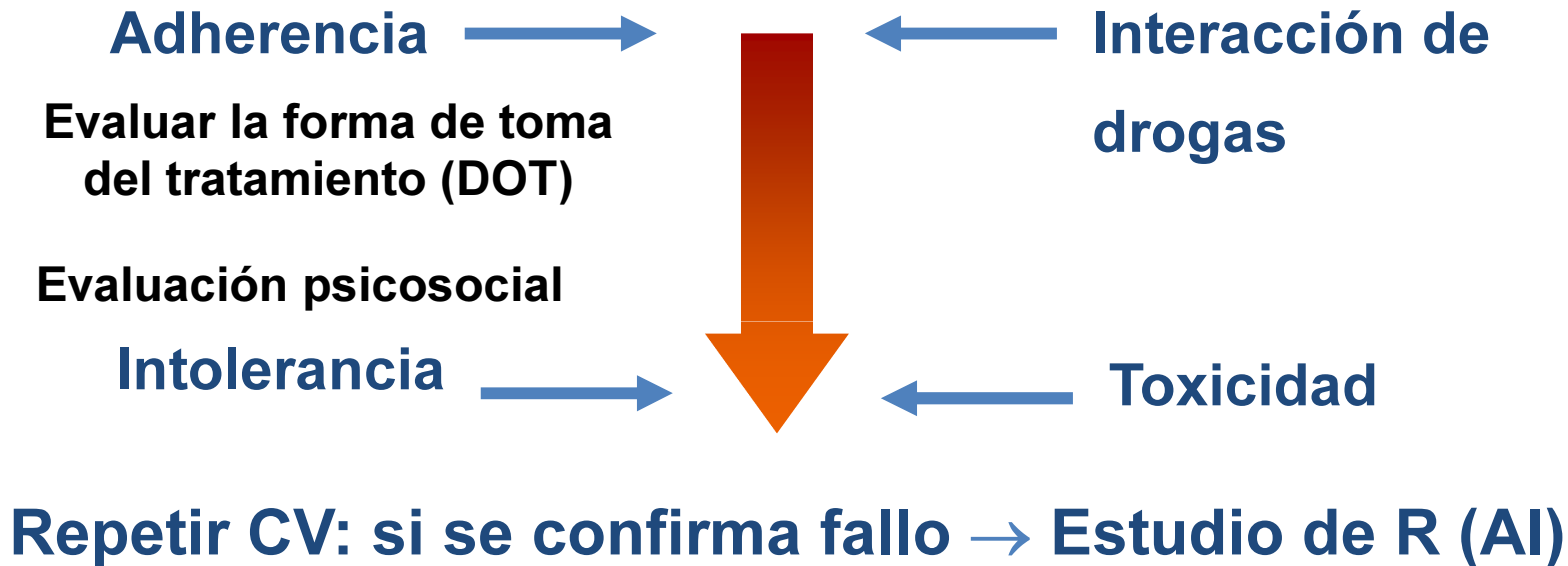


Repetir CV: si se confirma fallo → Estudio de R (AI)

Elegir nuevo tratamiento

Guía para el Fallo Viroológico

Identificar y corregir causas (AI)



Elegir nuevo tratamiento

Infección HIV en niños: mayor riesgo de Resistencia

- Cargas virales más elevadas
- Dificultad en la dosificación:
- Niveles subterapéuticos en porcentajes variables (6-62%) *Menson EN BMJ 2009*
- Ausencia de datos de farmacocinética
- Factores psicosociales que afectan la adherencia

Gupta R., Gibb D., Pillay D. Curr Opin Infect. Dis. 2009

Qué hacer frente al fallo de tratamiento:

- Definir y corregir las causas del fallo (AII)
- **Basar el nuevo tratamiento en historia pasada de ARVs y en los resultados del test de resistencia (AI)**
 - **Incluir por lo menos 2 –3 ARV activos (AII)**
 - **Prevenir el desarrollo de nuevas resistencias (AII)**
 - **La suspensión del TARV no está recomendada (AI)**

3 tipos de tests de resistencia:

◆ Genotipo

- Detección de las mutaciones sobre la secuencia de ARN del virus

◆ Fenotipo

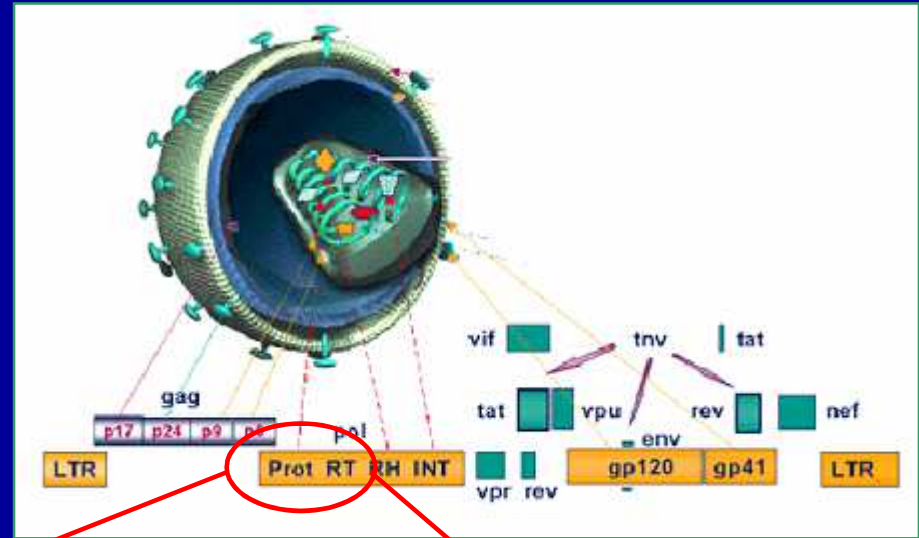
- El virus aislado del paciente se enfrenta a las drogas antirretrovirales y se observa su sensibilidad relativa a la cepa salvaje (sensible)

◆ Fenotipo “virtual”

- Los resultados del Genotipo se usan para predecir el Fenotipo mediante el uso de bases de datos, o de scores derivados de análisis de regresión lineal.

BLANCOS TERAPEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV-1

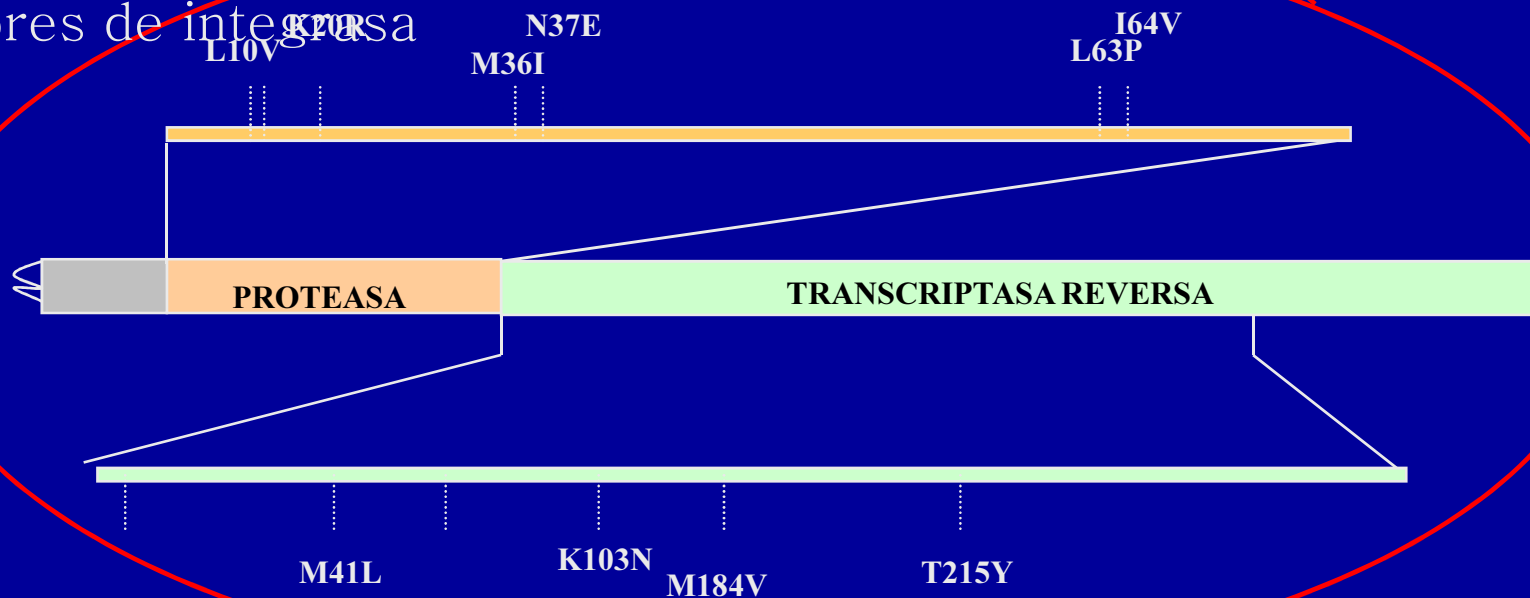
- * Inhibidores de la Proteasa
- * Inhibidores de la Transc. reversa



- No nucleosidicos

- Nucleosidicos

➤ Inhibidores de integrasa



D) TEST DE RESISTENCIA GENOTIPICA

Informe de resultados

TRUGENE[®] HIV-1 RESISTANCE REPORT Example

Sample ID: 0548-X-234
 Patient ID: 2112-45-23769
 Patient Name: Doe, John
 Date Drawn: August 12, 2001
 Physician: Dr. Tom Johnson
 Institution: Mt. Sinai Hospital
 Report Date: August 15, 2001, 13:00:55-0400

Laboratory:
 ACME Genotyping Inc.
 200 Center Blvd.
 Mt. Pleasant, GA 30027
 Tel: 770-424-7000
 Fax: 770-424-7620

Relevant RT Mutations: **K65R Q161L M184V T215F***

Relevant Protease Mutations: **G48V***

Drug Class

Nucleoside RT Inhibitors

Drug Class	Resistance Interpretation
zidovudine	Resistance
didanosine	Resistance
zalcitabine	Resistance
lamivudine	Resistance
stavudine	Possible Resistance
abacavir	Resistance
tenofovir	Possible Resistance
zalcitabine	Possible Resistance

NonNucleoside RT Inhibitors

Generic Drug Names	Resistance Interpretation
nevirapine	No Evidence of Resistance
delavirdine	No Evidence of Resistance
efavirenz	No Evidence of Resistance

Protease Inhibitors

Protease Inhibitors	Resistance Interpretation
saquinavir	Resistance
indinavir	No Evidence of Resistance
ritonavir	No Evidence of Resistance
nelfinavir	No Evidence of Resistance
amprenavir	No Evidence of Resistance
lopinavir with ritonavir	No Evidence of Resistance

Resistance interpretation is based upon an international expert panel interpretation of *in vitro* phenotypic and *in vivo* virologic response data available as of February 2001 for correlation of Protease and RT sequences to antiretroviral drug resistance. These include primary and secondary mutations. * Please refer to comment(s) in Mutation Details sections.

Signature: _____ Date: _____
 Name (Print): _____ Title: _____

VISIBLE GENETICS

Treatment decisions should be made in consideration of all relevant clinical and laboratory findings and the prescribing information of the drugs in question.
 The TRUGENE HIV-1 Genotyping Test Resistance Report uses GuideLines™ rules developed by an international expert panel.
 HIV-1 Genotype analysis by DNA sequencing. For In Vitro Diagnostic Use.

Page 1 of 3

● Enumeración de las mutaciones encontradas para cada grupo de drogas ARV

▪ Importancia de las mutaciones en función de la resistencia

▪ Mayores

▪ Menores

▪ Aplicación de algoritmos para determinar el grado de resistencia a cada droga.

Información adicional: Subtipo de HIV-1

Drug Resistance Interpretation

NRTI Resistance Mutations: M41L, M184V, T215Y
NNRTI Resistance Mutations: None
Other Mutations: None

	Nucleoside RTI		Non-Nucleoside RTI
lamivudine (3TC)	High-level resistance	delavirdine (DLV)	Susceptible
abacavir (ABC)	Intermediate resistance	efavirenz (EFV)	Susceptible
zidovudine (AZT)	Intermediate resistance	etravirine (ETR)	Susceptible
stavudine (D4T)	Intermediate resistance	nevirapine (NVP)	Susceptible
didanosine (DDI)	Intermediate resistance		
emtricitabine (FTC)	High-level resistance		
tenofovir (TDF)	Low-level resistance		

RT Comments

- M41L usually occurs with T215Y. Together these mutations confer intermediate-to-high level resistance to AZT and d4T and a lower level of resistance to ddI, ABC, and TDF.
- M184V/I cause high-level in vitro resistance to 3TC and FTC and low-level in vitro resistance to ddI and ABC. M184V/I increase susceptibility to AZT, TDF, and c4T.

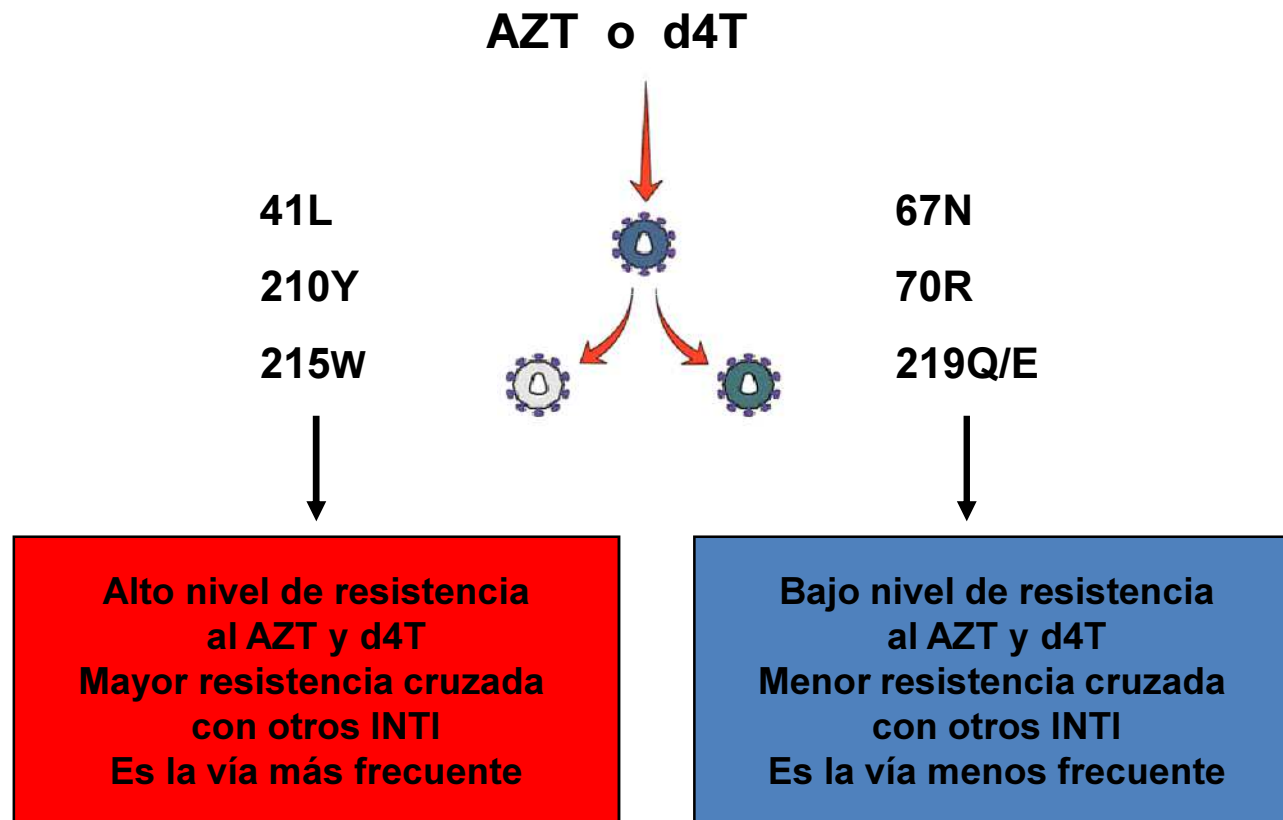


Patrones de Resistencia

- ◆ Resistencia a INTR/INtTR (NAMs)
 - ◆ Mutaciones asociadas a timidina (TAMS)
 - ◆ M184V, L74V, K65R,
 - ◆ Inserción T69 y complejo Q151M
- ◆ Resistencia a INNTR
- ◆ Resistencia a IP (PRAMS)
- ◆ Resistencia a inhibidores de integrasa

Patrones de Resistencia

Dos vías de selección de TAMs (análogos de la timidina)



Patrones de Resistencia

Resistencia múltiple a nucleósidos

◆ **K65R:**

- ◆ Seleccionada por tenofovir y Abacavir
- ◆ Pérdida de susceptibilidad a TDF, ddI y Abacavir

◆ **Complejo Q151M:**

- ◆ Resistencia a todos los INTR, **pero no a tenofovir**

◆ **Inserción T69S:**

- ◆ Asociada a una o más TAMs
- ◆ Aparece con alta exposición a nucleósidos
- ◆ **Resistencia a todos los nucleósidos, también a tenofovir**

Resistencia del HIV y segunda línea de tratamiento en niños randomizados a cambio de TARV con nivel bajo o alto de carga viral (PENPACT 1)

Linda Harrison, MSc,* Ann Melvin, MD,† Susan Fiscus, PhD,‡ Yacine Saidi, PhD,§
 Eleni Nastouli, MD,|| Lynda Harper, MSc,¶ Alexandra Compagnucci, MD,§ Abdel Babiker, PhD,¶
 Ross McKinney, MD,# Diana Gibb, MD, MRCP, MSc,¶ and Gareth Tudor-Williams, MD,**
 and the PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team

Estudio randomizado, 264 niños tratados con IP o INNTI, fallo a 1000 vs 30000 cps

TABLE 2. Major IAS Resistance Mutations Accumulated on First-Line ART

	PI-Low	PI-Higher	NNRTI-Low	NNRTI-Higher	Poisson P*
Total children Number requiring tests† Number with test results Included in analysis*	✓ Los niños con IP y cambio con niveles bajos de CV tuvieron menor N de mutaciones a los nucleósidos acompañantes y a los IP ✓ Los niños con NN y cambio con niveles altos de CV tuvieron mayor N de mutaciones a los nucleósidos (TAMS) y a los NN				
NRTI resistance, %					
1 or 2 mutations	11 (18)	7 (12)	12 (20)	12 (19)	any difference <0.001
≥3 mutations	0 (0)	1 (2)	0 (0)	7 (11)	
PI or NNRTI resistance, %					
1 or 2 mutations	10 (16)	4 (7)	13 (21)	12 (19)	PI versus NNRTI <0.001
≥3 mutations	0 (0)	0 (0)	1 (2)	5 (8)	

HIV-1 Drug Resistance and Second-Line Treatment in Children Randomized to Switch at Low Versus Higher RNA Thresholds

Linda Harrison, MSc,* Ann Melvin, MD,† Susan Fiscus, PhD,‡ Yacine Saidi, PhD,§
 Eleni Nastouli, MD,|| Lynda Harper, MSc,¶ Alexandra Compagnucci, MD,§ Abdel Babiker, PhD,¶
 Ross McKinney, MD,# Diana Gibb, MD, MRCP, MSc,¶ and Gareth Tudor-Williams, MD,**
 and the PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team

	ABC + 3TC	3TC + ZDV/d4T	Other (Mainly ZDV + ddI)	Poisson P*
Total children				
Number requiring				
Number with tes				
Included in analy				
NRTI resistance,				
1 or 2 mutations	4 (7)	32 (20)	6 (21)	Any differenc <0.01
≥3 mutations	1 (2)	7 (4)	0 (0)	
TAMs %				
1 or 2 TAMs	0 (0)	6 (4)	6 (21)	
≥3 TAMs	0 (0)	4 (3)	0 (0)	
K65R	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
L74R	1 (2)	1 (1)	0 (0)	
Y115F	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
M184V/I	5 (9)	39 (25)	0 (0)	

Conclusiones

- 1.- El uso de INNTI se asoció a >% de Resistencia esp. a los INTI (TAMS)
- 2.- ABC/3TC vs AZT/3TC se asoció a < R:
Sería conveniente el inicio con ABC/3TC ?

Patrones de Resistencia

Resistencia a No Nucleósidos (INNTR)

- ◆ Mutaciones para NN son frecuentes al momento del fallo
- ◆ Pueden ser las primeras en aparecer
- ◆ Dan resistencia cruzada a toda la clase
- ◆ *Su acumulación puede reducir el efecto de nuevas drogas*

Patrones de Resistencia

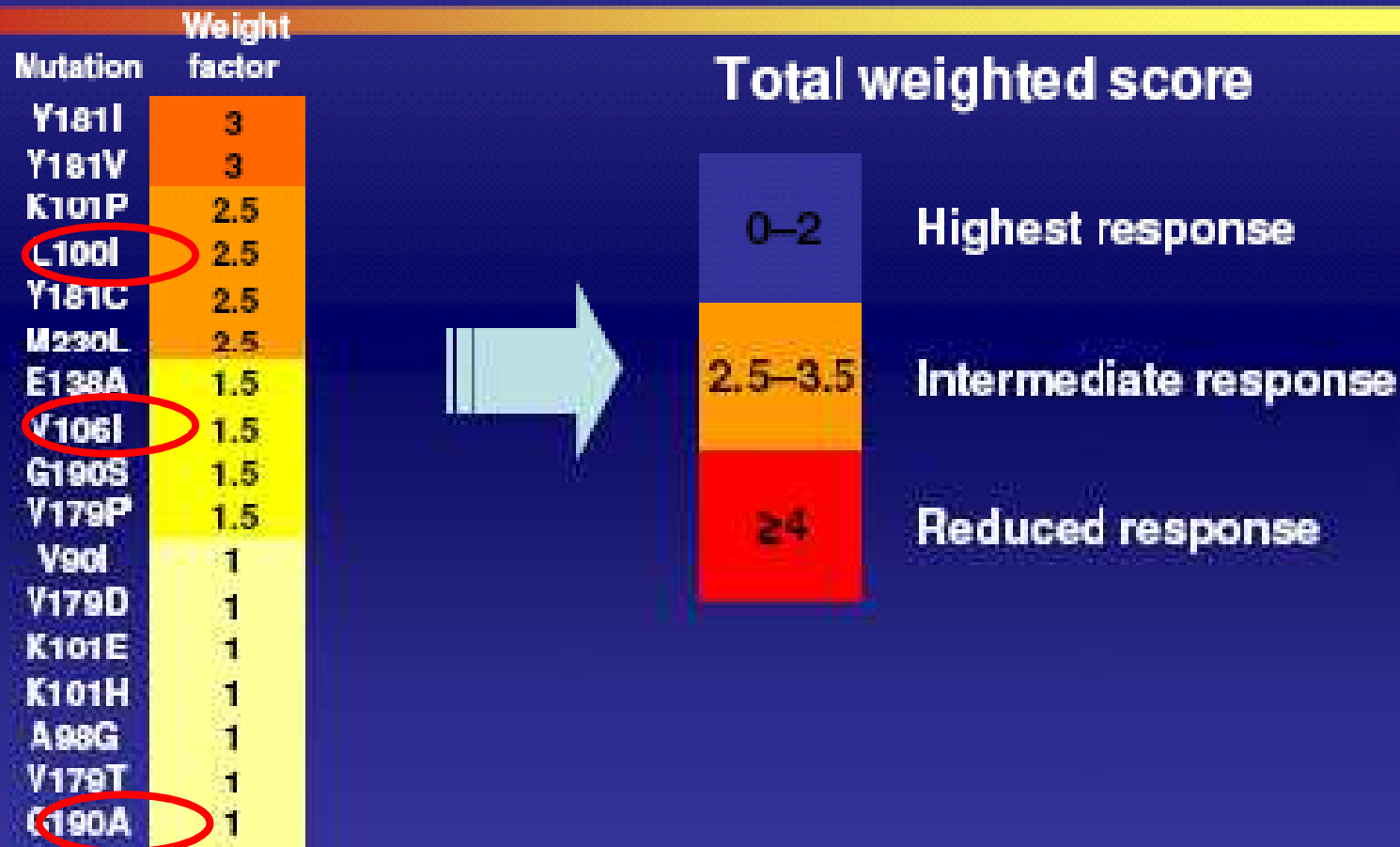
INNTR

- ◆ Baja barrera genética
- ◆ Evitar mantenerlas en esquemas no supresivos
- ◆ Usar en TARVs altamente supresivos
- ◆ Drogas potentes, pero deben estar bien acompañadas

Patrones de Resistencia (INNTR)

- Bajo umbral de resistencia
- Más comunes: **K103N** y **Y181C**
- Reacción cruzada con otros INNTR actualmente aprobados
 - Etravirina conserva actividad
- Mutaciones “desaparecen” en < 3 - 6 meses sólo para re-emerger bajo presión selectiva
- Mutaciones adicionales se acumulan bajo presión selectiva
- Usar una sola vez
- Usar en combinación con IP, INTR

Etravirine Resistance Mutations: Weighting of Contribution to ETR Resistance



Patrones de Resistencia

Resistencia en niños con fallo a Inhibidores de Proteasa

- ◆ Alta barrera genética
- ◆ Mutaciones mayores
 - ◆ Algunas son específicas de un IP
 - ◆ Muchas se asocian con resistencia cruzada
- ◆ Mutaciones menores
 - ◆ No causan resistencia por sí mismas
 - ◆ Pueden aumentar la resistencia cruzada
- ◆ La acumulación de mutaciones es gradual y secuencial (como las TAMs)

IP: Mutaciones que confieren resistencia

Inhibidor de la Proteasa	Resistencia cruzada	Mutaciones propias	Número de MAR
	Mayor	Mayor	
Saquinavir	L90M G48V		2 o más
Idinavir/r	M46IL V82AFT I84V		3 o más
Nelfinavir	L90M	D30N	2 o más D30N
Fosamprenavir/r	I50V I84V		3 o más
Lopinavir/r	V32I I47VA V82AFTS		6 o más
Atazanavir/r	I84V N88S	I50L	3 o más
Tipranavir/r	L33F V82T I84V	V82L	3 o más
Darunavir/r	I50V I54ML I84V	L76V	3 o más

Pruebas de Resistencia

- ◆ Las pruebas de Resistencia son necesarias para optimizar el esquema de tratamiento
- ◆ Una prueba de Resistencia en un paciente tratado evalúa la resistencia al régimen actual
 - ◆ Indica qué drogas no se pueden usar, pero no asegura el éxito de las que muestran ausencia de resistencia
 - ◆ Tener siempre presente la historia de tratamientos previos
- ◆ En pacientes con fallo, nunca realizar un test de Resistencia sin tratamiento (predomina la cepa salvaje)
- ◆ No realizar un test de Resistencia con CV < 500 o 1000 copias/ml

Lecciones en resistencia de los estudios clínicos

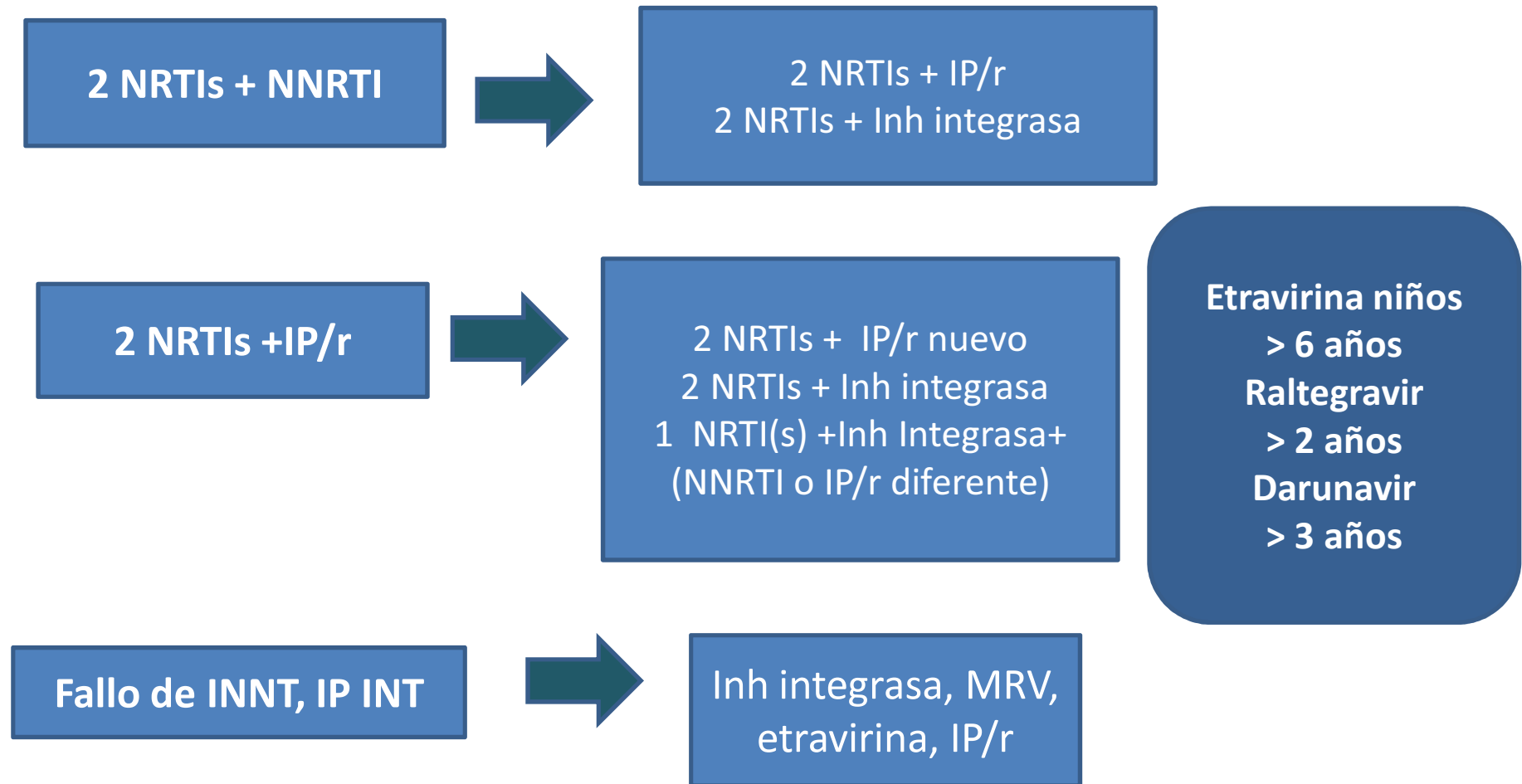
- ◆ La secuencia en el fallo a INTR depende de qué mutaciones aparecen: TAMs, L74V, K65R
- ◆ Secuencia de INNTR: la etravirina puede ser útil si sólo aparece K103N, si hay 181C/I/V su actividad puede ser limitada
- ◆ Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir pueden ser rescatados por DRV/r

Elección del nuevo tratamiento



- Características del niño y su familia
- Disponibilidad

Fallo de tratamiento:





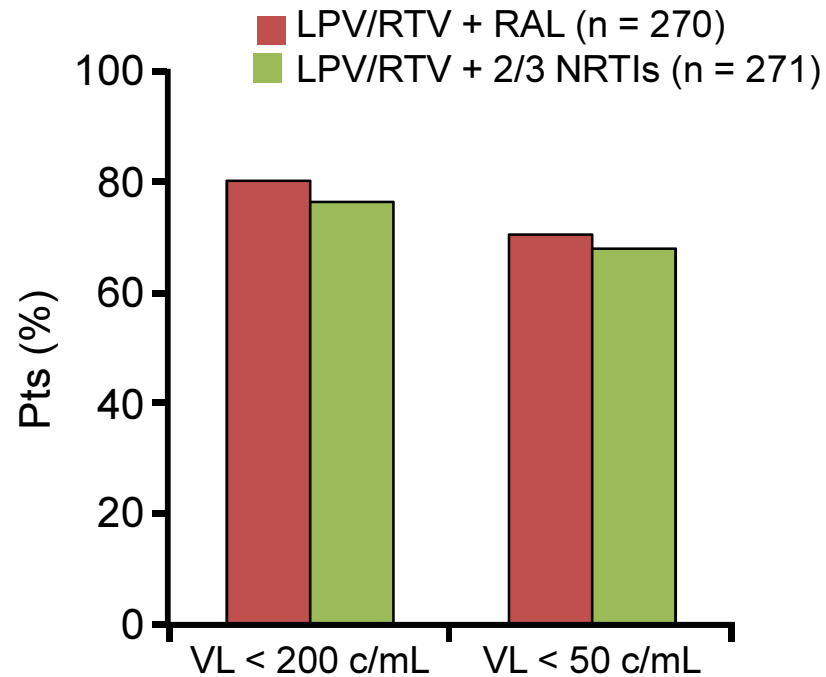
What ART to switch to (second- and third-line ART)

POPULATION	1 ST LINE REGIMEN	2 ND LINE REGIMENS	3 RD LINE REGIMENS
Adults	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r ¹ + DTG (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		2 NRTIs + DRV/r	
	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r + 2 NRTIs ± NNRTI
		2 NRTIs + DRV/r	Optimize regimen using genotype profile
Pregnant/breastfeeding women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r + DTG (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		2 NRTIs + DRV/r	
Children	2 NRTIs + LPV/r	If less than 3 years: 2 NRTIs + RAL ²	DTG ⁴ + 2 NRTIs DRV/r ³ + 2 NRTIs DRV/r ³ + DTG ⁴ ± 1–2 NRTIs
		If older than 3 years: 2 NRTIs + EFV or RAL	
	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r ⁵ or LPV/r	

Note: NRTI = nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor.

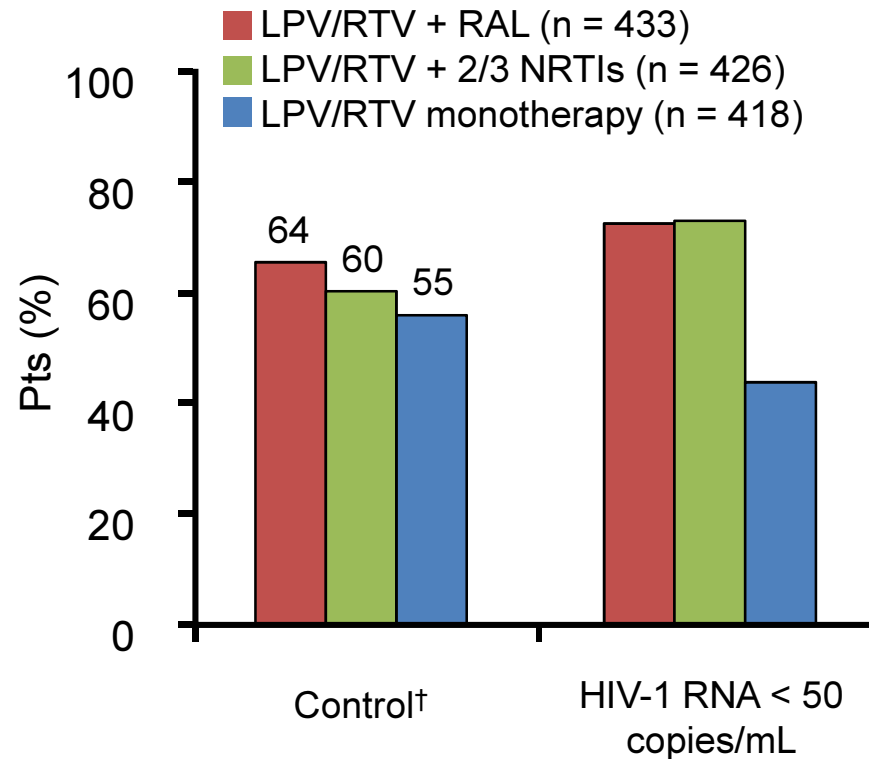
IP/r + nucleósidos no inferior a IP/r + raltegravir en pacientes con fallo a NN

ESTUDIO Second Line: eficacia s. 96^[2]



Treatment difference (< 200 c/mL): 4.4% (95% CI: -2.6 to 11.3); (< 50 c/mL) : 2.5% (95% CI: -5.3 to 10.3).

EARNEST: eficacia s. 96^[2]



Alive with no new stage 4 events, CD4+ count > 250 cells/mm³, and HIV-1 RNA < 10,000 c/mL or no PI mutations.

1. Amin J, et al. PLoS One. 2015;10:e0118228.
2. Paton NI, et al. N Engl J Med. 2014;371:234-247.



Slide credit: clinicaloptions.com

Estudio TRIO (ANRS 139): RAL + ETR + DRV/RTV en pacientes muy experimentados

- Estudio de fase 2 Multicéntrico con **DRV/RTV + ETR + RAL** (N = 103) ± NRTI o T-20
 - Criterios de Inclusión: sensibilidad a DRV y ETR basada en ≤ 3 MAR DRV y ≤ 3 ETR **59% < 1 agente activo**
- **86% alcanzó HIV-1 RNA < 50 c/mL a la semana 48 (95% CI: 79% to 93%)^[1]**
- **De 100 pts que completaron la semana 96, 88% alcanzaron HIV-1 RNA < 50 c/mL (95% CI: 82% to 94%)^[2]**
- Mediana de cambio de CD4: +150 cells/mm³
- 4 toxicidad Grado $\frac{3}{4}$ antes de la semana 48: necrólisis epidérmica (n = 1) (study d/c); nefrolitiasis (n = 1); lipodistrofia (n = 1); espasmo muscular (n = 1)
- No hubo eventos posteriores

1. Yazdanpanah Y, et al Clin Infect Dis. 2009;49:1441-1449.

2. Fagard C, et al. Acquir Immune Defic Syndr. 2012;59:489-493.

Etravirina

- No nucleósido con actividad frente a cepas R a ITRNN actuales
- **En combinación con IP+ITRN: buena actividad en pacientes en fallo**
- Actividad reducida con ≥ 3 mutaciones
- Buena tolerancia: cefalea, GI, rash
- Dosificación: ≥ 30 kg 200 mg BID

- Estudios en pediatría en marcha:
 - TMC125-C213 - C239 Dosis 5.2 mg/kg BID
 - Pacientes de 6 a 17 a. Experimentados (N:100)
 - ETR+IP+RTV
- Aprobado por la FDA para pacientes experimentados ≥ 6 años
- Estudio IMPAACT 1090 2 m -6 años

Darunavir

- Activo contra cepas altamente resistentes a IP
- Efectos adversos moderados (GI - diarrea) –hepatotoxicidad – S.Stevens-Johnson
- *Estudio en Pediatría DELPHI N:80 (6 a 17 años)*
- Dosis según peso BID
 - 20 – 29 kg: 375 mg/r
 - 30 – 39 kg: 450 mg/r
 - 40 – 49 kg: 600 mg/r
- *Estudio en Pediatría ARIEL (3 a 6 años)*
- Dosis según peso BID
 - 15 - <20 kg: 375 mg/r
- **Aprobado por FDA para mayores de 3 años de edad**
- *Estudio DIONE (> 12 años): una dosis diaria (pacientes naïve)*
- **Puede administrarse en una dosis diaria en naïve o experimentados sin mutaciones asociadas a DRV (600 mg / 675 mg / 800 mg)**



Nuevas drogas

- **Inhibidores de la integrasa**
 - Raltegravir
 - Elvitegravir: requiere booster
 - Dolutegravir: sin booster una vez por día
- **Boosters**
 - GS-9350 Cobicistat
- **Combinaciones de drogas**

Tenofovir/FTC/elvitegravir/ cobicistat) una vez por día

Pharmacokinetics, Safety, and 48-Week Efficacy of Oral Raltegravir in HIV-1-Infected Children Aged 2 Through 18 Years

Sharon Nachman,¹ Nan Zheng,² Edward P. Acosta,³ Hedy Teppler,⁴ Brenda Homony,⁴ Bobbie Graham,⁵ Terence Fenton,² Xia Xu,⁴ Larissa Wenning,⁴ Stephen A. Spector,⁶ Lisa M. Frenkel,⁷ Carmelita Alvero,² Carol Worrell,⁸ Edward Handelsman,^{9,a} and Andrew Wiznia¹⁰; for the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1066 Study Team

Clinical Infectious Diseases 2014;58(3):413-22

96 Niños de 2 a 18 años

Estudio de la seguridad, eficacia y PK a las 48 semanas

>25 kg:400 mg BID (6 – 18 años)

Seguridad: elevación de GOT-GPT, insomnio, rash grave

No tiene interacciones clínicamente significativas

Age	Cohort	Formulation	Final Recommended Dose	No. ^a	Mean Weight, kg	Mean Dose, mg	Mean Dose, mg/kg	Geometric Mean (CV%) AUC _{0-12hr} μM*h	Geometric Mean (CV%) C _{12hr} nM
12 to <19 y	I	Film-coated tablet	400 mg BID ^b	11	43.55	390.91	9.28	15.7 (98)	333 (78)
6 to <12 y	IIA	Film-coated tablet	400 mg BID, for patients weighing ≥25 kg	11	31.54	400.00	13.45	15.8 (120)	246 (221)
6 to <12 y	IIB	Chewable tablet	6 mg/kg BID, maximum of 300 mg BID	10	36.36	230.00	6.47	22.6 (34)	130 (88)
2 to <6 y	III	Chewable tablet	6 mg/kg BID, maximum of 300 mg BID	12	14.24	89.58	6.24	18.0 (59)	71 (55)

Raltegravir: fórmulas y dosis en pediatría

ISENTRESS ESTÁ INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS ANTIRRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-1) EN NIÑOS A PARTIR DE LOS 2 AÑOS DE EDAD O 7 KG DE PESO.¹

ISENTRESS está disponible en las siguientes presentaciones:¹

- Comprimidos recubiertos de 400 mg
- Comprimidos masticables de 100 mg y 25 mg



400 mg



100 mg



25 mg

Debido a que las concentraciones no son bioequivalentes, no se debe sustituir los comprimidos masticables por los comprimidos recubiertos de 400 mg.¹

Dosificación pediátrica:¹

Pacientes de 12 años de edad o mayores: <ul style="list-style-type: none">▪ Un comprimido de 400 mg dos veces al día.	Pacientes de 2 a <6 años de edad: <ul style="list-style-type: none">▪ Comprimidos masticables máximo 300 mg dos veces al día según el peso corporal (ver Tabla 1).
Pacientes de 6 a <12 años de edad: <ul style="list-style-type: none">▪ Comprimidos masticables máximo 300 mg dos veces al día según el peso corporal (ver Tabla 1).	

Resistencia al raltegravir

- Mayores mutaciones asociadas a fallo a raltegravir:
 - Q148H/K/R, o Y143R/H/C** alto nivel de R (>100 FC IC₅₀)
 - N155H** menor nivel de R (<50 FC IC₅₀)
- La resistencia cruzada por mutaciones asociadas a RAL disminuye la sensibilidad a los nuevos INI
- Mayor riesgo de resistencia cruzada con dolutegravir:
 - Q148H + G140S**
- **No se recomienda** prolongar el uso de RAL en presencia de fallo con resistencia

Dolutegravir

- Inhibidor de integrasa de alta potencia
- Puede administrarse en 1 dosis diaria
- Baja variabilidad PK
- No tiene interacciones clínicamente significativas
- Respuesta virológica rápida y durable
- Buena tolerancia
- En estudio en pediatría : Dosis 1.2 – 1.3mg/kg/día
Comprimidos de 50 mg (>12 años), 25 mg y 10 mg

Toxicidad

- Los EA a los ARV pueden variar de leves a graves
- La toxicidad asociada a drogas puede ser aguda, subaguda o tardía, según momento de aparición
- El manejo dependerá de la severidad del evento, de la necesidad de suspensión de la droga y/o opciones de reemplazo ARV
- Son muy importantes asesoramiento, anticipación y manejo de EA comunes
- La intolerancia transitoria en eventos leves/moderados requieren tratamiento sintomático
- La reducción de dosis de ARV no es recomendada

Toxicidad Inmediata y a Corto plazo

-Asociada con la tolerabilidad - Impacto en la adherencia -Bien conocida y definida
-Habitualmente asociada a un solo fármaco - Manejo relativamente sencillo

- Hipersensibilidad por Abacavir
- Intolerancia Gastrointestinal
- Pancreatitis
- Diarrea
- Hepatitis
- Anemia (ZDV)
- Acidosis láctica
- Erupción cutánea (ITRNN)
- Stevens Johnson
- SNC (EFV)
- Hiperbilirrubinemia (ATV)

Toxicidad a largo plazo: cambios metabólicos

Metabolismo lípido

- * **Aumento de triglicéridos** (47 - 60%)
** >IMC - ritonavir
- * **Aumento de colesterol total y LDL**
> con Inhibidor de proteasa y CV no detectable

Metabolismo de hidratos de carbono

- * **Resistencia a la insulina**
- * **Intolerancia a la glucosa**
- * **Diabetes**

Osteoporosis

Necrosis aséptica de la cadera

Toxicidad a largo plazo

Toxicidad mitocondrial

- Neuropatía
- ✓ Miopatía
- ✓ Pancreatitis
- ✓ Esteatosis hepática
- ✓ Acidosis láctica

Asintomática crónica 17 –32%

Sintomática muy rara en niños

**Efectos nefrotòxicos (uro y nefrolitiasis, ATZ-IDV),
tubulopatìa proximal con uso prolongado TNF**

Leonard E. Pediatr Infect Dis J 2003

Cambios corporales

Acumulación grasa

- ✓ **Obesidad abdominal** 1 – 43%
- ✓ **Lipomatosis**
- ✓ **Aumento mamario**
- ✓ **Giba**

Adelgazamiento

- ✓ **Brazos y piernas**
- ✓ **Cara**



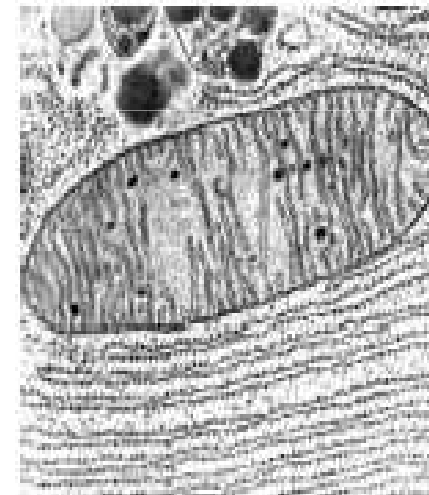
Lipodistrofia

- Cambios en la distribución del tejido adiposo que se manifiestan a través de lipoatrofia con o sin adiposidad central asociados a alteraciones lipídicas y en la homeostasis de la glucosa
 - Prevalencia en niños 1-57%; adultos 2-84%
 - Lipoatrofia → Toxicidad mitocondrial
 - Lipoatrofia/lipohipertrofia
 - Dislipidemia
- Intolerancia a la glucosa → Inhibición de GLUT-2



Hiperlactacidemia

- Asintomática en la mayoría de casos; prevalencia alrededor del 20%
- Sintomática (< 0.1% de casos) en el niño...
 - ... síntomas “clásicos”
 - ... síntomas neurológicos
 - **MAL PRONÓSTICO VITAL**
- Asociada al uso de estavudina, didanosina y zidovudina por inhibición de la polimerasa del ADN mitocondrial
- Inhibidores de proteasa se han asociado a



Hiperlactacidemia

DNA mitocondrial y estudios de la cadena respiratoria mitocondrial

Ácido láctico:

- Gran variabilidad fisiológica
- Baja especificidad
- Sin valor predictivo en el paciente asintomático

... sólo nos orienta la clínica !!

Osteopenia / osteoporosis

- Origen multifactorial
- Empeora con el TARGA, por aumento en el *turnover* óseo
- En relación a estavudina i tenofovir > IPs
- NO sintomática en la mayoría de casos, pero puede asociar dolores óseos o osteonecrosis femoral

... compromiso del pico de densidad mineral ósea !!!

Osteopenia / osteoporosis

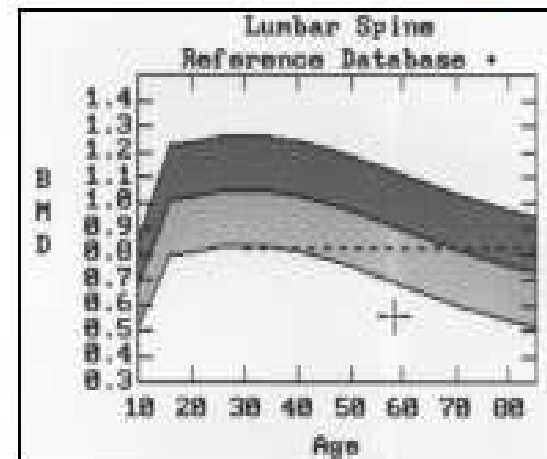
Densitometría ósea

- DMO g/cm^2 (\rightarrow Z-score)
- Sencilla, barata y reproducible; casi inocua
- ¿Valor predictivo?



Marcadores de *turnover* óseo

- Formación: FA ósea o osteocalcina
- Reabsorción: fracción terminal del colágeno tipo I



Osteopenia / osteoporosis

1. Cambios en el estilo de vida

- Dieta adecuada, asegurar nutrición: calcio y vitamina D
- Evitar el sobrepeso
- Evitar hábitos tóxicos
- Ejercicio físico regular
- Evitar corticoides y otros fármacos

2. Modificaciones del TARGA

3. Tto farmacológico

- Bifosfonatos



11-13
JUN
2015

Complicaciones metabólicas

Recomendaciones	Controles
1. Dieta baja en grasas	1. Peso-Talla- IMC – T. arterial
2. Aporte adecuado de Vit. D y Calcio	2. Dosaje de vitamina D
3. Ejercicio aeróbico	3. DEXA
4. Evitar tabaquismo – otras sustancias	4. Examen de orina – Filtrado glomerular (cada 6 – 12 meses)
5. Usar ARV “lipid friendly” <i>Fortuny</i>	<i>C. Pediatr Infect Dis J 2015; 34: S36 –S43</i>

Por qué son necesarias nuevas alternativas?

- Se requieren nuevas opciones como drogas de primera línea
- Mejores drogas como 2da o 3er opción
- Nuevas estrategias
- Pensar en máxima supresión y curación

A5257 Study Design: ARDENT

HIV-infected patients, ≥ 18 yr,
with no previous ART,
VL ≥ 1000 c/mL at US Sites

Randomized 1:1:1 to Open Label Therapy
*Stratified by screening HIV-1 RNA level (\geq vs $<$
100,000 c/mL), A5260s metabolic substudy
participation, cardiovascular risk*

ATV300 mg QD + RTV QD
FTC/TDF 200/300 mg QD

RAL 400 mg BID +
TC/TDF 200/300 mg QD

DRV 800 mg QD + RTV QD
+ FTC/TDF 200/300 mg QD

Study Conclusion 96 weeks after final
participant enrolled

Conclusiones

- ATV/r, RAL, y DRV/r fueron equivalentes para fallo virológico
- ATV/r fue menos tolerado que DRV/r or RAL
 - Mayormente por hiperbilirubinemia
- RAL fue superior a los otros regímenes por eficacia virológica y mejor tolerancia
 - DRV/r fue superior a ATV/r
- Fallo virológico con resistencia fue raro
 - Mayor frecuencia con RAL
- Quedan por evaluar:
 - Efectos cardiovasculares, metabólicos, esqueléticos, marcadores inflamatorios, adherencia

Características de los Inhibidores de Integrasa

	RALTEGRAVIR	ELVITEGRAVIR/c	DOLUTEGRAVIR
Comida	Sin efecto	Con comida	Sin efecto
Metabolismo	UGT1A No utiliza el CYP3A	CYP3A, induce 2C9 /c inhibe 3A & 2D6, P-gp, BCRP, OAT1, MATE1	UGT1A1 > CYP3A. Substrato of UGT1A3, UGT1A9, BCRP, and P-gp in vitro
Potencial de Interacciones	Bajo	Alta via P-gp, CYP and MATE1	Moderada via CYP3A, P-gp, OCT2
Efectos Renales	Nulos	Aumenta la creatinina via inhibición MATE1	Aumenta creatinina via inhibición OCT2
Datos en mujeres, CD4	Algunos	Pocos	Pocos

US Package Insert: Isentress, Stribild, Tivicay

Inhibidores de Integrasa

Conclusiones

- Potentes
- Bien tolerados
- Perfil lípidos favorable
- Resistencia transmitida baja
- Toxicidad: riñón (EVG y DLT), no RAL
- Interacción de drogas: mejor RAL, después DTG
- Pocos comprimidos: de 1 a 3
- Experiencia clínica: pacientes naïve, experimentados, cambio de tratamiento (switch) , tratamiento con 2 drogas: más experiencia con RAL

Ergotamina y ergotismo

- La ergotamina es un agonista de los receptores alfa-adrenérgicos utilizado en el tratamiento de las cefaleas vasculares de tipo migraña.
- Actúa por vasoconstricción periférica del músculo liso de los vasos sanguíneos y se metaboliza a través del citocromo P450

Buclin T, Jaccard C, Eckert P. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ* 1999; 318: 771

Ergotismo y antirretrovirales

- El ergotismo es una complicación de la intoxicación aguda o del abuso crónico de derivados ergotamínicos. Clínicamente, puede manifestarse por un síndrome vasomotor con elementos de insuficiencia vascular periférica, frecuentemente a nivel de las extremidades.
- Los medicamentos que inhiben el citocromo P-450, entre ellos el ritonavir, pueden elevar la concentración de ergotamina a niveles tóxicos, incluso cuando ésta se administra a bajas dosis, aumentando el vasoespasmo

Ergotismo

La interacción ergotamina-ritonavir se da por una unión competitiva reversible a la isoenzima CYP3A, generando una elevación de las concentraciones plasmáticas de la ergotamina hasta niveles tóxicos, produciendo así mayor vasoespasmo

Rev. méd. Chile vol.139 no.12 Santiago dic. 2011

Clinica

- Ergotismo gangrenoso: palidez, frialdad, dolor y ausencia de pulsos de miembros: gangrena seca y trombosis distal con posterior amputación
- Ergotismo convulsivo : contracturas musculares, alteraciones de sensibilidad y flexión involuntaria distal, pudiendo llegar en casos graves a crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, coma y muerte

Ergotismo

- Frente a un síndrome vasomotor agudo con acrocianosis, asociado a signos ecográficos y arteriográficos de insuficiencia vascular periférica en pacientes VIH en tratamiento con ritonavir, pensar en diagnóstico de ergotismo

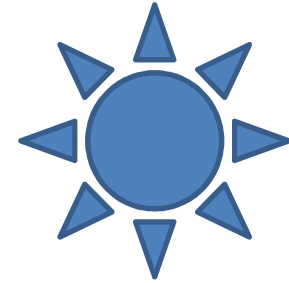
TRATAMIENTO

- Suspensión del tratamiento ARV
- No existe actualmente un antídoto específico,
- Reperusión tisular y la trombo profilaxis son el primer escalón terapéutico (vasodilatadores arteriales y anticoagulación profiláctica)
- Entre las drogas :nitroprusiato de sodio, nifedipina , prazosina, prostaglandina E1 y la prostaciclina I2, bloqueo simpático con el objetivo de interrumpir el tono simpático vascular,



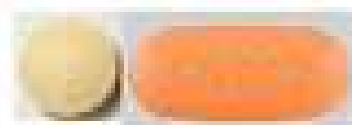


Conclusiones

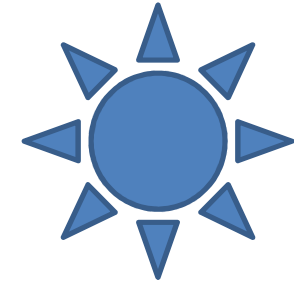


- El fallo virológico continúa ocurriendo especialmente en situaciones de falta de adherencia
- La resistencia resultante puede limitar en forma significativa las opciones de tratamientos efectivos
- Los tratamientos nuevos son una opción efectiva como regímenes en la segunda elección o en fallos múltiples
- Aún frente a pacientes con fallo múltiple existen posibilidades de implementar tratamientos simples
- Existen nuevas drogas en estudio, considerar drogas de acceso expandido de ser necesario

Una nueva era



Conclusiones



- Los cambios de TARV pueden realizarse por diferentes motivos:
 - Dificultades en la tolerancia o toxicidad o interacciones de drogas en pacientes con CV suprimida
 - El fallo virológico puede ser una oportunidad para construir un esquema más simple y mejor aceptado

Muchas gracias!!!

Agradecimientos

Equipo Hospital Garrahan

Dra Rosa Bologna

Dra Débora Mecikovsky

Dra Arazi Caillaud

Laboratorio de Retrovirus

Equipo de Salud Mental