

Resistencia del VIH-1 en la edad pediátrica

Dr. Guillermo Vázquez Rosales
H. de Pediatría CMN SXXI IMSS

Frecuencia

- En niños infectados perinatalmente se encuentran virus resistentes en 6-16%
- La frecuencia de falla a un primer esquema ARTV en grupos pediátricos es del 20-30%
- Sin embargo a medida que incrementa el número de grupos farmacológicos utilizados disminuye el número de fármacos con utilidad

Consideraciones para cambio en la terapia ARTV en niños

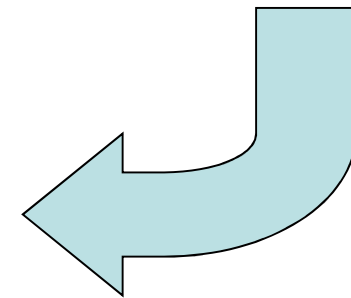
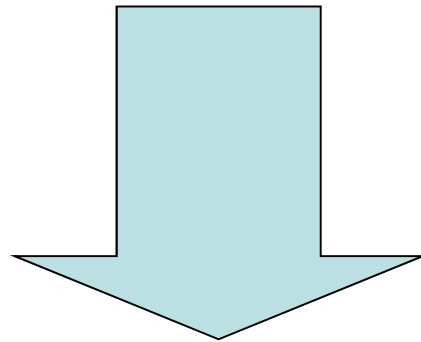
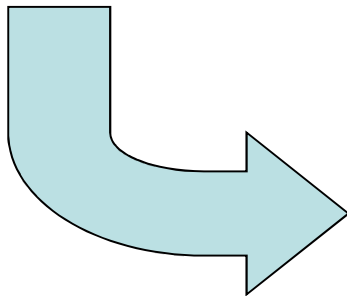
- Viroológica: Respuesta viral incompleta
Rebote
- Inmunológica: Respuesta inmunológica incompleta
Declinación inmunológica
- Clínica; Deterioro progresivo en neurodesarrollo
Falla para crecer
Infecciones o enfermedad severa o recurrente

Grupos de tratamiento ARV en pediatría.

Niños pequeños
Perinatal
2 ITRAN
+
NVP o EFV

Escolares o adolescentes
Perinatal u horizontal
Múltiples regímenes
ITRAN+ITRNAN+ IP+ IP/r

Niños pequeños
Perinatal
2 ITRAN
+
LPV/r



**Utilidad de pruebas
de resistencia**

Factores que influyen en la falla al tratamiento ARTV en niños

- Adherencia
- Alteraciones en la farmacocinética
- Desarrollo de resistencia antirretroviral

Factores que influyen en la falla al tratamiento ARTV en niños

- Adherencia: es una conducta de salud compleja que es influenciada por el régimen prescrito, las características del paciente y sus familiares, así como por las del proveedor de salud.
- Es uno de los principales factores que afectan el desarrollo de resistencia.
- Produce niveles subterapéuticos de droga que propician resistencia.
- Puede fluctuar durante la vida del paciente.

Caso Clínico

- PCFJ
- Masculino de 8 a 9 m
- Transmisión vertical de VIH-1 (08/2004)
- CV de inicio 790 mil c/ml
- Tx inicial
ZDV+3TC+LPV/r sol
- Evolución.

FECHA	CARGA VIRAL
130804	790,000
040205	1,410
041105	ND
120506	ND
010906	ND
210907	980
250408	17,000

Genotipo

Farmaco	Interpretación	Mutación reportada
NNRTI	Sensible	
NRTI	Posible resistencia	75I
PI	Sensible	

Evolución

- Medida aplicada: Cambio de Lopinavir/r de solución a tabletas
- Carga viral Junio 09: BLD

Factores que influyen en la falla al tratamiento ARTV en niños

- Alteraciones en la farmacocinética.
 - Niveles inadecuados de droga pueden resultar en falla
 - Los niños requieren mayor cantidad de fármaco por Kg de peso debido a diferente absorción, composición corporal y actividad metabólica.

Rápido crecimiento

Interacción de drogas

Polimorfismo genético (Citocromo CYP2B6 altera la farmacocinética de NVP y por lo tanto la respuesta a regimenes que la contienen)

Lopinavir/r

- Junio 2008. Aprobado para administración en lactantes de 2 sem a <6 meses
- Cambios en la dosis:
 - 300/75 mg/m/12 h o 16/4 mg/k/12 h
- En lactantes muy pequeños esta dosis puede resultar insuficiente, por lo que se debe corregir frecuentemente según el incremento ponderal
- No administrar con ITRNAN

Caso Clínico

- DHP
- Femenino 5 años
- Infección perinatal por VIH-1
Jun 04
- Inició Tx ARTV con
ZDV+3TC+LPV/r
- Agosto 04 se diagnóstica TB:
HAIN+RF+ST
- Cambio a ZDV+3TC+EFV
- Dic 2005
ZDV+3TC+EFV+LPV/r
- Abril 2008 se agrega SQV al
esquema previo

Fecha	CV	CD4+	CD4+%
100104	180 000	2249	26
050505	2560	1619	36
101205	27 000	1821	31
080208	410 000	2040	36
200608	82 000		

Genotipo

Fármaco	Resistencia	Mutación
NNRTI EFV NVP	Resistente Resistente	K103N, M230L, V108I
NRTI 3TC FTC	Resistente Resistente	M184V
PI	No	

Evolución

- Medida aplicada:
 - Se retira 3TC y EFV y SQV
 - ZDV+ddl+LPV/r
- 6 meses después
 - CV 3930 c/ml
- Posible utilidad de medición de niveles sanguíneos de drogas

Emergencia de resistencia

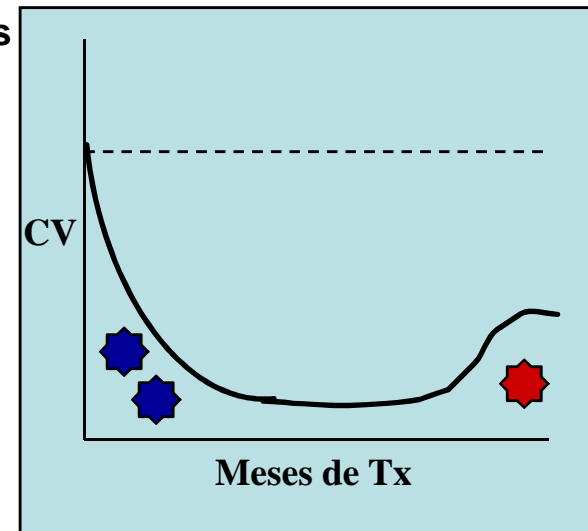
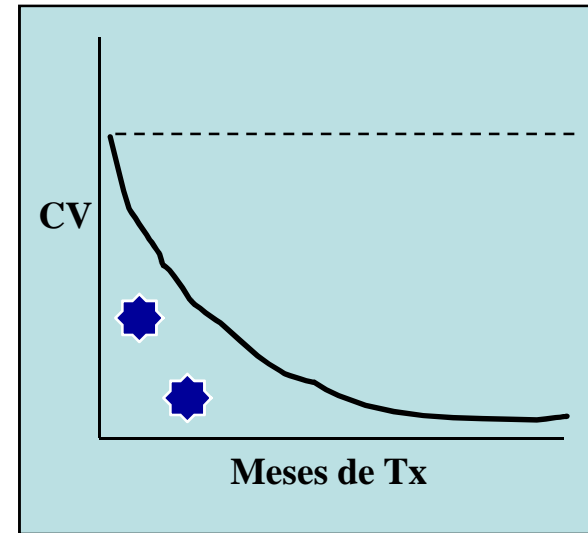
Depende de la generación:

- de variación genética viral y de la selección de variantes resistentes durante la terapia antirretroviral.

◆ Sensibles

◆ Resistentes

- La intensidad de replicación en presencia del fármaco (mayor tiempo/mayor posibilidad).



Factores que influyen en la falla al tratamiento ARTV en niños

- Desarrollo de resistencia a ARTV:
 - La resistencia puede desarrollarse cuando existe una inadecuada supresión viral
 - El ensayo genotípico debe realizarse durante la terapia que falla o en las primeras 4 semanas de suspenderla
 - El ensayo puede ser utilizado para guiar la nueva terapia o bien para investigar fármacos aún activos para próximos regimenes

Selección del régimen ARTV en caso de falla con evidencia de resistencia

- La selección debe basarse en el ensayo genotípico actual y anteriores, así como en los esquemas ARTVs previos.
- Idealmente el nuevo esquema debe incluir tres o al menos dos fármacos con actividad completa
- El objetivo es reducir la CV por debajo de límite de detección ultrasensible
- En pacientes que han recibido uno o mas esquemas con ITRAN, ITRNAN e IP quizá sea necesario uso de uno o mas fármacos con nuevos modos de acción y un IP/r

Caso Clínico

- Femenino de 13 años
- Infección perinatal de VIH
- Fecha de diagnóstico 1997
- Estadio Clínico C3
- Padres fallecidos y al cargo de tía materna

Evolución

Año	TxARTV	CV Log10 RNAc/ml Inicial-Final	Comentario
1997	ZDV+ddI+SQV	ND-5.3	Falla y cambio de presentación
1999	ZDV+ddI+RTV	5.3-4.45	Falla
2000	ZDV+3TC+RTV+SQV	4.45-4.98	Hipercolesterolemia
2003	d4T+ddi+LPV/r	4.98-5.04	Falla
2005	ZDV+3TC+LPV/r+SQV	5.04-4.74	Falla
2006	ZDV+3TC+LPV/r+SQV+E FV	4.74-4.99	Falla

Genotipo

Tipo de ARTV	Mutaciones
ITRAN	M41L, L210W, T215Y M184V, V118I
ITRNAN	K103N, Y188L
IP	V32I, L33F, M46I, I47V, F53L, I54L, L63P, A71I/V, G73S, I84V, L90M

Interpretación

Resistencia a:	Sensibles
AZT, d4T, ABC, 3TC, FTC	ddl, TFV
NVP, EFV	ETV
fAPV, IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, DRV	TPV

Evolución

- Medida aplicada:

Año	TxARTV	CV Log10 RNAc/ml Inicial-Final	Comentario
2008	ZDV+ddl+TPV/r	4.99-5.11	Genotipo de resistencia
2009	TDF+ETV+RAL	5.11- No detectable	BLD en 1 mes de Tx ARTV

Cohorte de pacientes con VIH-1 del hospital de Pediatría

- Se tienen actualmente 67 pacientes en seguimiento
- En control 81% con CV < 50 c/ml
- Trece pacientes en falla tienen genotipo
- En 5 de ellos fue posible hacer ajustes con fármacos disponibles con respuesta
- Ocho pacientes esperan nuevos fármacos (DRV, RAL, TDF, T20)

Resistencia, esquemas y tratamiento en 13 pacientes pediátricos

TAMS	No Tams	NNRTI	PI	Esquemas	Ultimo esquema
41L, 210W, 215Y	184V, 118I	103N, 188L	10I, 32I, 33F, 46I, 47V, 53L, 54L, 63P, 71I/V, 84V, 90M	9	TDF,RAL,ETV
67N, 68N, 70R, 215F, 219Q	118I, 184V		10V, 20R, 36I, 46I, 53L, 54V, 58E, 63P, 71V, 76V, 82A, 90M, 93L	8	AZT,3TC,LPV,NVP
41L, 67N, 70R, 215Y/F, 219Q	74V	101E, 190C	10I, 13V, 24I, 33F, 46L, 54V, 60E, 62V, 63P, 71V, 76V, 77I, 82A	6	AZT,ddI,LPV
215F		90I, 103N, 179E, 188L	10F, 13V, 20R, 24I, 33F, 36I, 43T, 46L, 53L, 54V, 62V, 74P, 82A	6	AZT,ddI,LPV
215Y, 41L		103N	10I, 13V, 33F, 46L, 54V, 63P, 71V, 73S, 82A, 90M, 93L	5	AZT,3TC,LPV, SQV
	184V	103N, 230L, 108I		5	AZT,ddI,LPV
67N, 70R, 215F, 219E	184V	101P, 103S	10I, 13V, 20R, 33F, 36I, 48V, 53L, 54V, 63P, 64V, 71T, 82S	5	TDF,3TC,TPV/r
41L, 215Y	184V	103N, 108I	10I, 46I, 54V, 63P, 71V, 82T, 84V	5	AZT,ddI,LPV
67N, 70R, 219E	118I, 184V	188L	10V, 20R, 33F, 36I, 43T, 46L, 54V, 62V, 63P, 71V, 82A, 84V, 90M, 93L	4	AZT,ddI,LPV
41L	184V	190A	10I, 20R, 36I, 54V, 63P, 71T, 82A	3	AZT,3TC,NVP
41L, 215Y	184V	98G, 188L	63P	2	AZT,ddI,LPV
			10F, 33F, 54V, 63P, 71V, 82S	2	AZT,3TC,LPV
	184V		10I, 62V, 71T, 77I, 93L	2	AZT,ddI,LPV

Darunavir

- Aprobado en diciembre 08 para uso en niños > 6 años
- Se recomienda exclusivamente para niños previamente tratados
- Se administra reforzado con RTV
- Principales efectos secundarios a nivel gastrointestinal y dermatológico (anillo de sulfa en estructura)

Darunavir

- Ensayo de 80 pacientes pediátricos (3-19 años)
- Experiencia con IP 90%
- Dosis:
 - 375/50 entre 20-30 kg/12 h
 - 450/60 entre 30-40 kg/12 h
 - 600/100 en >40 kg/12 h
- Efectividad:
 - 48% a <50 copias/ml
 - 59% a <400 copias/ml
- Pacientes sin mutaciones previas a DRV:
 - 59% BLD

Raltegravir

- Indicado en mayores de 16 años
- Actualmente se desconoce la farmacocinecia y efectividad en menores.(IMPAACT P1066)
- Dosis en >16 años: 400 mg/12
- Efectos secundarios: dolor abdominal, vómito y afección hepática

Enfuvirtide

- Aprobado en pediatría para niños >6 años
- Dosis 2 mg/kg/12 hs o 60 mg/m²/12. Max 90 mg
- Indicado en niños ampliamente tratados
- Eficacia de 21% (<50 c/ml) a 24 semanas
- En otro estudio a 8 semanas, 42% (<400c/ml) en niños y 4% en adolescentes