



# Sesiones Online de Expertos en VIH Pediátrico Toxicidad y adherencia en el tratamiento antiretroviral

Antoni Noguera Julian ([ton@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:ton@sjdhospitalbarcelona.org))

Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona

Barcelona, 14 de Junio de 2018

# Introducción, ¿porqué es importante conocer la toxicidad?

- El TAR ha convertido a la infección VIH en una patología de **CURSO CRÓNICO**
- El TAR es **DIARIO, COMPLEJO** y para **TODA LA VIDA**
- Para que el TAR sea **EFICAZ**, la adherencia debe ser **ÓPTIMA** (>95%)
- La toxicidad va a ocurrir y debemos **IDENTIFICARLA** y **MANEJARLA** de forma **ADECUADA**
- Grupo de entidades clínicas en **CONSTANTE EVOLUCIÓN**

# Toxicidad AGUDA: síntomas DIGESTIVOS

| Clínica           | Con qué TAR? | Cuándo?           | Frecuencia | Què hacer?                             |
|-------------------|--------------|-------------------|------------|----------------------------------------|
| Náuseas y vómitos | Cualquiera   | Al inicio del TAR | Hasta 30%  | Autolimitados<br>Tomar TAR con comidas |
| Diarrea           | IPs          | Al inicio del TAR | Hasta 30%  | Autolimitados                          |
| (Pancreatitis)    | (ddl, d4T)   | (meses)           |            |                                        |

# Toxicidad AGUDA: ERUPCIONES CUTÁNEAS

| Clínica                             | Con qué TAR?                           | Cuándo?           | Frecuencia | Què hacer?                                                                                |
|-------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rash cutáneo                        | Cualquiera (sobre todo <b>NNRTIs</b> ) | Al inicio del TAR | Hasta >10% | Autolimitados<br>Medidas físicas<br>Anti-histamínicos                                     |
| Rash cutáneo                        | <b>NVP</b>                             | Al inicio del TAR | Hasta 30%  | Utilizar dosis progresivas<br>Medir transaminasas<br>Relación con polimorfismos en CYP2B6 |
| Sdr Stevens-J. NET<br>Eritema mult. | <b>NNRTIs</b>                          | Al inicio del TAR | 0,1-0,3%   | Tratamiento intensivo y <b>RETIRADA DEFINITIVA</b> del fármaco (¿y su familia?)           |
| Sdr. DRESS                          | <b>NNRTIs, RAL i DRV</b>               | 1-8 semanas       | Raro       |                                                                                           |

# Toxicidad AGUDA: ERUPCIONES CUTÁNEAS

| Clínica            | Con qué TAR?         | Cuándo?                  | Frecuencia | Què hacer?                                                                   |
|--------------------|----------------------|--------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome de hiperS | <b>ABC</b>           | Al inicio del TAR (6 s.) | 2-9%       | <b>HLA-B*5701</b><br>No siempre asocia rash<br>Nunca <i>rechallenge</i> (!!) |
|                    | <b>NVP</b>           | Hasta 18s                | 4%         | Con CD4 “altos”<br>Asocia hepatitis                                          |
|                    | (ETR, ENF, MVC, DTG) |                          | (raros)    |                                                                              |

# Toxicidad AGUDA: efectos NEUROPSIQUIÁTRICOS

| Clínica              | Con qué TAR? | Cuándo?                  | Frecuencia        | Qué hacer?                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|--------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síntomas PSQ y/o NRL | EFV (RPV)    | Al inicio del TAR (días) | Hasta 24% (y 19%) | Leves y autolimitados, aunque persisten en 33%<br>En relación a [EFV] <sub>s</sub> y polimorfismos en CYP450<br>A evitar si patología PSQ<br>Administrar al acostarse, en estómago vacío<br>¿Niveles? |
|                      | RAL, DTG     | Al inicio del TAR        | (raros?)          |                                                                                                                                                                                                       |

# Dolutegravir plus abacavir/lamivudine works in adolescents, but size matters

Ferran Bossacoma Busquets<sup>1</sup>,  
Antoni Noguera-Julian<sup>2-5</sup>, Emilia Sanchez<sup>6</sup> and  
Claudia Fortuny<sup>2-5\*</sup>

A recent study including three data sources in adults reported psychiatric symptoms (mainly insomnia, anxiety and depression) to be as common with dolutegravir-based regimens as with other cART combinations,<sup>10</sup> mild to moderate in intensity and rarely leading to treatment discontinuation. Only suicidality is identified as a serious event. We clearly observed moderate and self-limited mood changes upon dolutegravir FDC treatment implementation in two young girls in our series, similar to what was reported in one French patient.<sup>1</sup> In spite of the anecdotal evidence, dolutegravir-associated psychiatric toxicity might be related to younger age or higher dosage per kg of bodyweight. Considering the high rate of psychiatric disorders among perinatally HIV-infected adolescents,<sup>11</sup> close psychological follow-up of children and adolescents receiving dolutegravir seems advisable.

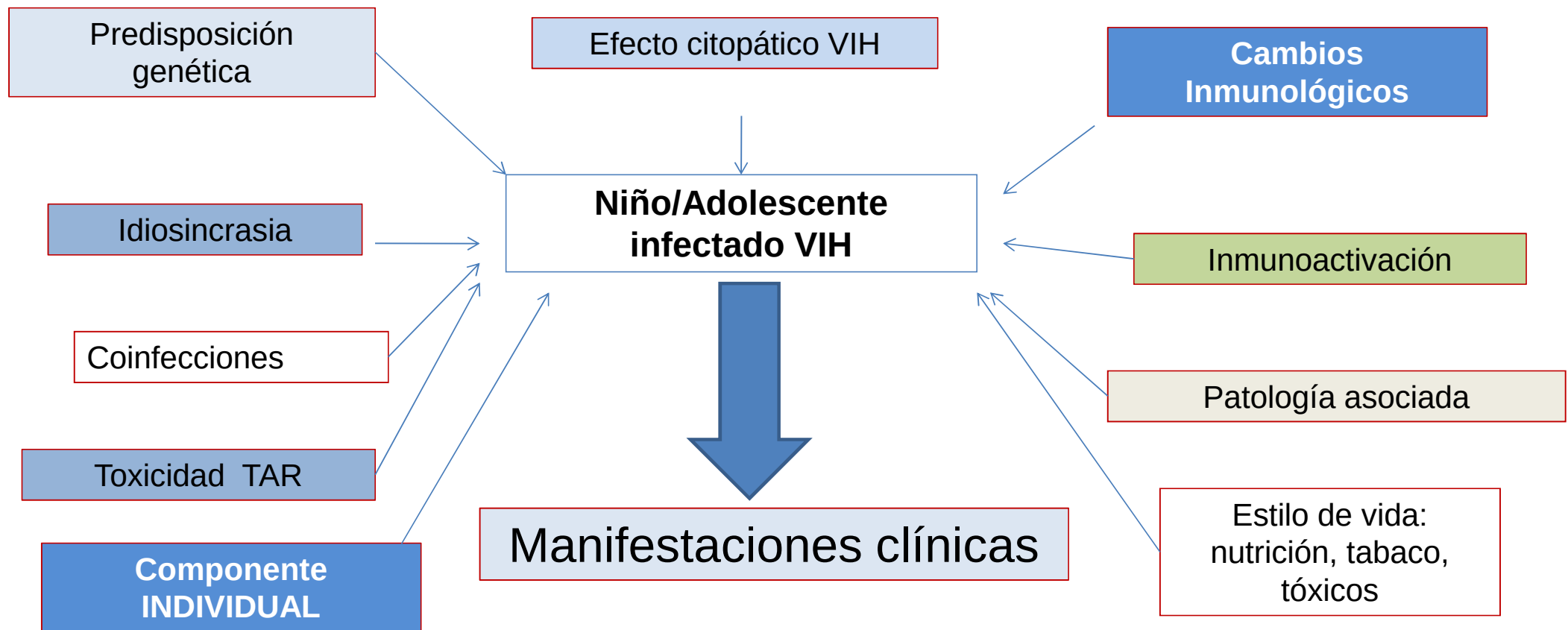


## OTRAS toxicidades de curso sub-AGUDO

- Anemia macrocítica y **ZIDOVUDINA**
- Hiperbilirrubinemia indirecta ( $\pm$  ictericia) y **ATAZANAVIR**
- Hepatitis aislada o con: toxicidad mitocondrial, síndrome de hiperS, toxicodermias, síndrome de reconstitución inmune, etc. **NVP, EFV y TPV**. Especial cuidado en co-infecciones u otros factores de riesgo de hepatopatía



# La infección VIH muestra un curso **CRÓNICO**



# (no-tan-)NUEVAS manifestaciones clínicas

Enfermedades **NO definitorias** de SIDA:

- Alteraciones metabólicas:
  - Insulino resistencia
  - Dislipemias
  - Redistribución de la grasa corporal
- Riesgo cardio/cerebrovascular
- Toxicidad mitocondrial
- Nefropatía crónica
- “Osteopenia”/osteoporosis

# Complicaciones metabólicas (2018)

- Patologías inter-relacionadas
  - También en el paciente naïve
  - Poco/nada sintomáticas
  - En países de alta renta. **En todo el mundo**
  - En fase de desarrollo puberal. **En <12 años**
  - Factores de confusión: epidemia de obesidad, predisposición genética, factores ambientales, VIH...
  - De consecuencias futuras inciertas...
- 
- Estudios observacionales en grupos heterogéneos de pacientes; ausencia de grupo control válido
  - Recomendaciones basadas en patologías “parecidas”, en el adulto y en Consensos de Expertos

# Complicaciones metabólicas

## **MANEJO COMÚN**

### **1. Cambios en el estilo de vida**

- Dieta adecuada, asegurar nutrición
- Evitar el sobrepeso
- Evitar hábitos tóxicos
- Ejercicio físico regular

### **2. Modificaciones del tratamiento ARV**

### **3. (Tratamientos específicos)**

# Dislipemias

- Alteración metabólica más prevalente en el paciente pediátrico VIH+
- Puede ocurrir de forma inmediata al inicio de TAR
- Aisladas o en el contexto del síndrome metabólico
- En relación al uso acumulado de tto ARV; en especial IPs y d4T (también con otros ARV)

# Metabolic and Renal Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-infected Children and Adolescents

Clàudia Fortuny, MD, PhD,\* Àngela Deyà-Martínez, MD,\* Elena Chiappini, MD, PhD,† Luisa Galli, MD,†  
Maurizio de Martino, MD† and Antoni Noguera-Julian, MD, PhD\*

(*Pediatr Infect Dis J* 2015;34:S36–S43)

**TABLE 1.** Summary of Different Cohort Studies Describing the Prevalence Rate of Abnormal Fat Distribution, Dyslipidemias and Insulin Resistance in HIV-infected Children and Adolescents

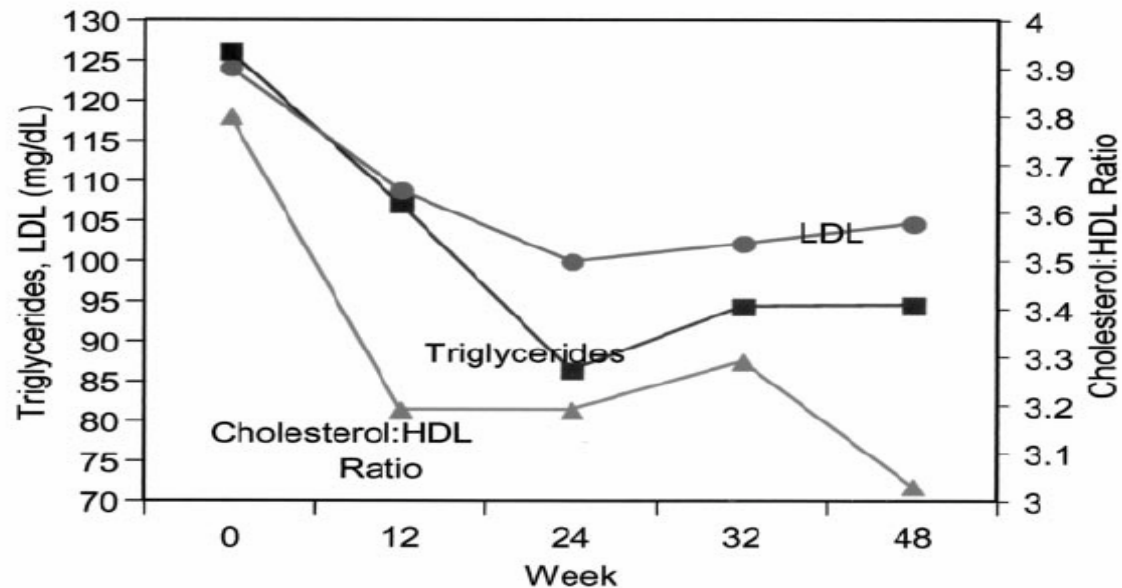
| References                   | Number of Patients,<br>Region of Origin | Median Age,<br>Median Time<br>on HAART | Prevalence of LD<br>(LA, LH and MP) | Prevalence of<br>Elevated TG | Prevalence of<br>Elevated TC | Prevalence of<br>Insulin Resistance |
|------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| EPLG <sup>1</sup>            | n = 477, Europe                         | 9.8 yrs, 4.7 yrs                       | 26% (7.5, 8.8 and 6.4%)             | 21%                          | 27%                          | NR                                  |
| Rosso et al <sup>2</sup>     | n = 48, Italy                           | 12 yrs, 5.1 yrs                        | 33% (8, 6 and 19%)                  | 14.6%                        | 16.7%                        | 52%                                 |
| Aurpibul et al <sup>3</sup>  | n = 90, Thailand                        | 10.6 yrs, 3yrs                         | 65% (13, 29.9 and 22.1%)            | 12%                          | 11%                          | 4%                                  |
| Brewinski et al <sup>4</sup> | n = 477, Latin America                  | 6.8 yrs, 2.4 yrs                       | NR                                  | 29.4%                        | 20.5%                        | NR                                  |
| Dapena et al <sup>5</sup>    | n = 157, Spain                          | 13 yrs, 10.2 yrs                       | 40.5% (20.4, 5.1 and 14.6%)         | 24.8%                        | 23.9%                        | 20%                                 |
| Alam et al <sup>6</sup>      | n = 426, Europe                         | 12.2 yrs, 5.2 yrs                      | 42% (28 and 27%; MP NR)             | 16.7%                        | 12.4%                        | 1.6%                                |
| Piloya et al <sup>7</sup>    | n = 364, Uganda                         | 8 yrs, 3.8 yrs                         | 27% (22 and 4.7%; MP NR)            | 28.6%                        | 5.8%                         | 0%                                  |
| Hazra et al <sup>8</sup>     | n = 249, South America                  | 7.1 yrs (mean), 5.6 yrs                | NR                                  | 33.6%                        | 12.7%                        | 6.8%                                |
| Kinabo et al <sup>9</sup>    | n = 210, Tanzania                       | 9.6 yrs, NR                            | 30% (19, 3.8 and 7.1%)              | NR                           | NR                           | NR                                  |

LA indicates lipoatrophy; LH, lipohypertrophy; MP, mixed pattern; TC, total cholesterol; NR, not reported.

# Dislipemias, cambios del TARGA

n=17, 2 NRTIs + IP → 2 NRTIs + EFV

McComsey *et al. Pediatrics* 2003, 111: e275



# Insulin resistencia

- Glucemia (o índice HOMA)
- Origen multifactorial, relacionada con el uso de IPs, y también con d4T
- Afecta 0-58% de los pacientes en TAR, aunque la diabetes tipo 2 es excepcional
- Muy raramente sintomática
- Se recomienda monitorizar glucemia /6 meses



# Insulin resistencia

*Acantosis nigricans* en una paciente de 11 años en tratamiento con d4T-ddI-AMPV

Mur *et al.* *PIDJ* 2005, 24: 742



## Insulin resistencia, complicaciones

|                            | <i>Al diagnóstico</i> | <i>A largo plazo</i> |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|
| Hipertensión arterial      | 50%                   | ¿?                   |
| Microalbuminuria           | 14-22%                | 40-60%               |
| Retinopatía                | (10%)                 | (~25%)               |
| Hipercolesterolemia        | 18-32%                | 33-60%               |
| Hipertrigliceridemia       |                       | ~50%                 |
| Esteatosis hepática        |                       | 22-48%               |
| Riesgo CV y aterosclerosis |                       | ¿?                   |
| Neuropatía                 |                       | ¿?                   |

# Redistribución de la grasa corporal

Genera problemas de autoestima

No asocia necesariamente un cambio de peso

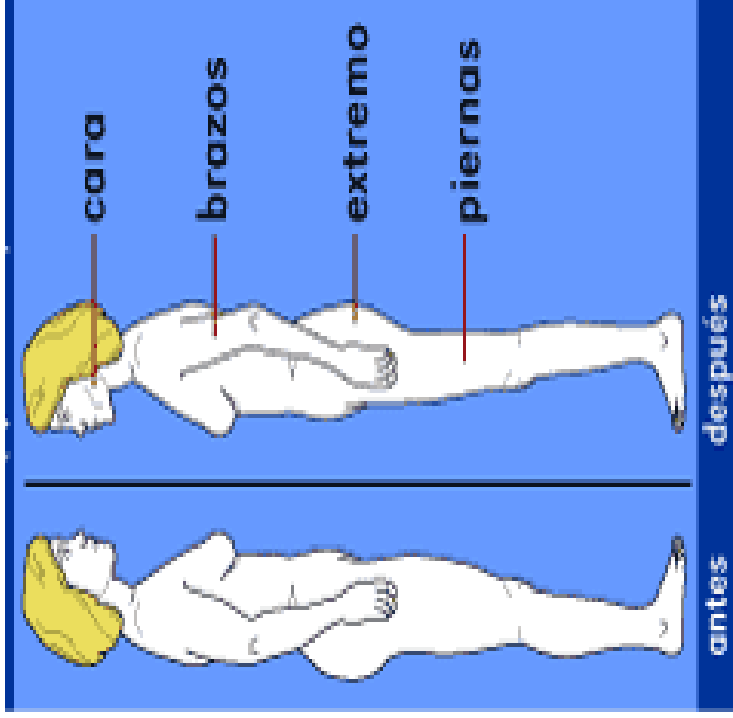
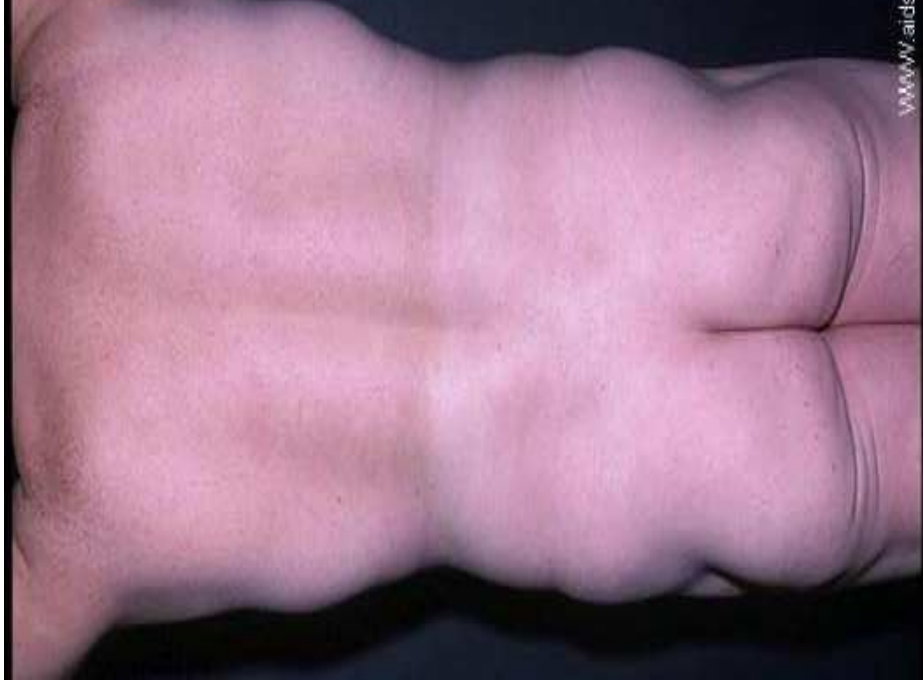
Proporcional al tiempo en TAR

También se ha relacionado con:

- Sexo femenino
- Edad, desarrollo puberal
- Progresión de la enfermedad (SIDA)
- Dislipemias: 1/3 hiperTG o hiperCT

## Redistribución de la grasa corporal

- **Lipoatrofia periférica (1/3): pérdida de la grasa SC en cara, extremidades y nalgas**
  - **Estavudina (y otros análogos de timidina)**
  - **Específica del VIH (¿más en sexo masculino?)**
- **Lipohipertrofia central (1/3): acúmulo de grasa en tronco, dorso, zona cervical y mamas, y también de la grasa visceral; lipomas**
  - **Uso de IPs y EFV**
  - **Alteraciones en la homeostasis de la glucosa**
- **Patrón mixto (1/3)**







## Redistribución de la grasa corporal

- Lipoatrofia periférica (1/3): pérdida de la grasa SC en cara, extremidades y nalgas
  - Estavudina (y otros análogos de timidina)
  - Específica del VIH (¿más en sexo masculino?)
- **Lipohipertrofia central (1/3): acúmulo de grasa en tronco, dorso, zona cervical y mamas, y también de la grasa visceral; lipomas**
  - **Uso de IPs y EFV**
  - **Alteraciones en la homeostasis de la glucosa**
- Patrón mixto (1/3)

# Redistribución de la grasa corporal

## !!! VALORACIÓN SUBJETIVA !!!

### Medidas antropométricas

- Pliegues de grasa SC (bicip., tricip., sub-escapular y supra-espinoso) y perímetros abdominales
- Medirlo dos veces en cada zona
- **PROS:** Sencillo, barato, inocuo y reproducible
- **CONTRAS:**
  - Gran variabilidad
  - Poco estandarizado
  - Sólo útil para la grasa SC, no para la visceral



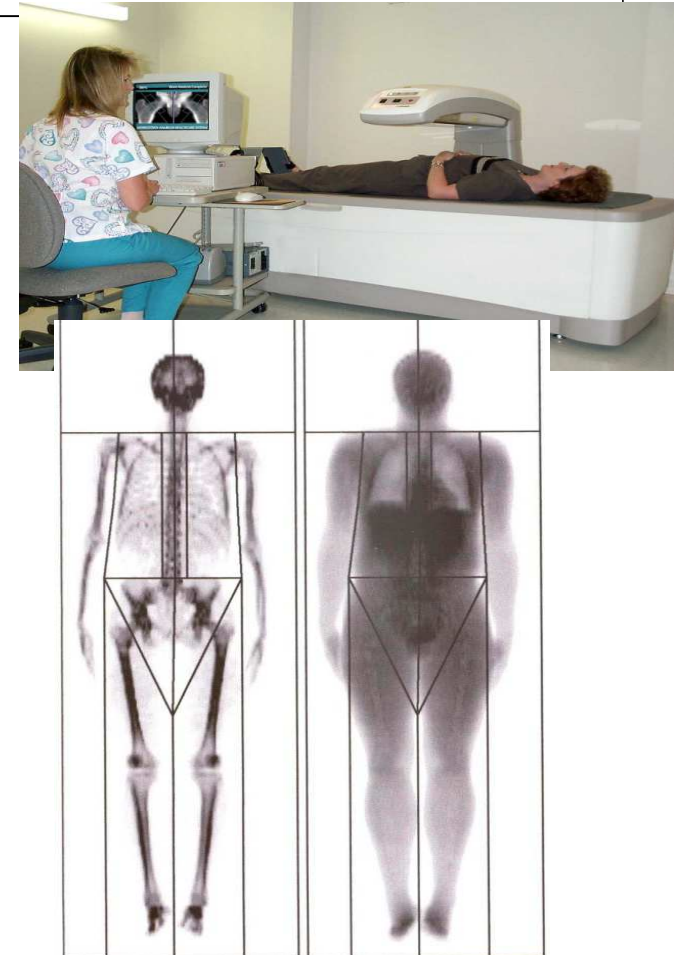


# Redistribución de la grasa corporal

## Absorciometría dual de rayos X (DEXA)

Objetiva la distribución corporal de la grasa y también informa de la DMO

- **PROS:** Sencillo, barato, casi inocua y reproducible
- **CONTRAS:** No informa de la grasa visceral ni de la de la cara



# Redistribución de la grasa corporal

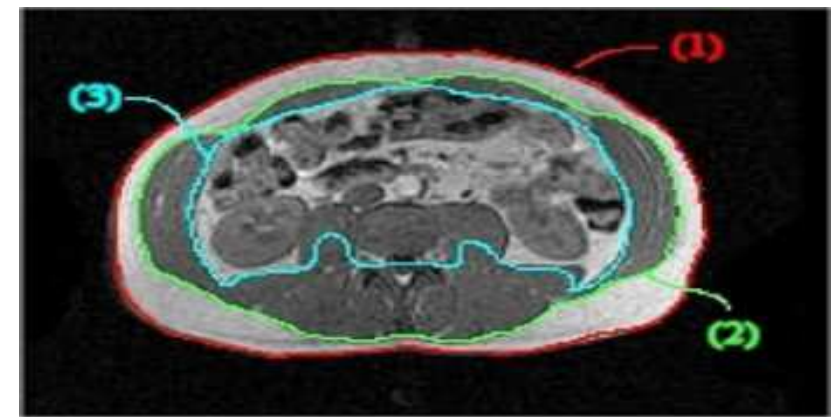
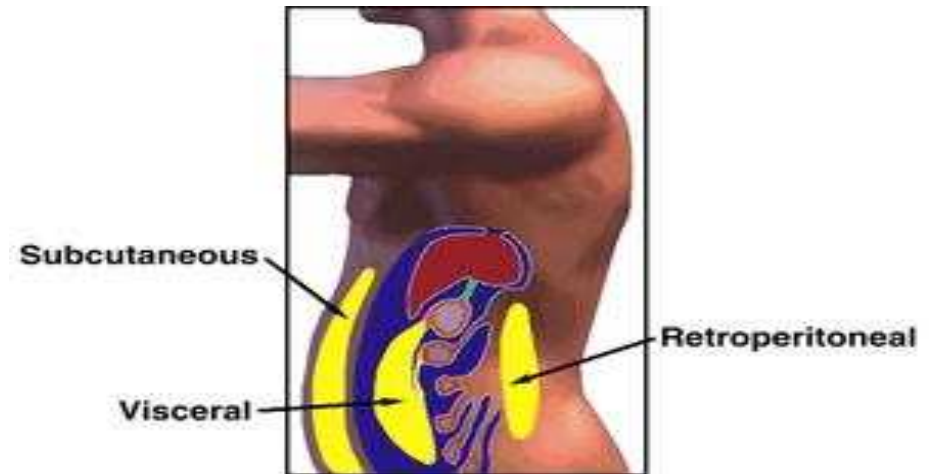
## RM abdominal en L4

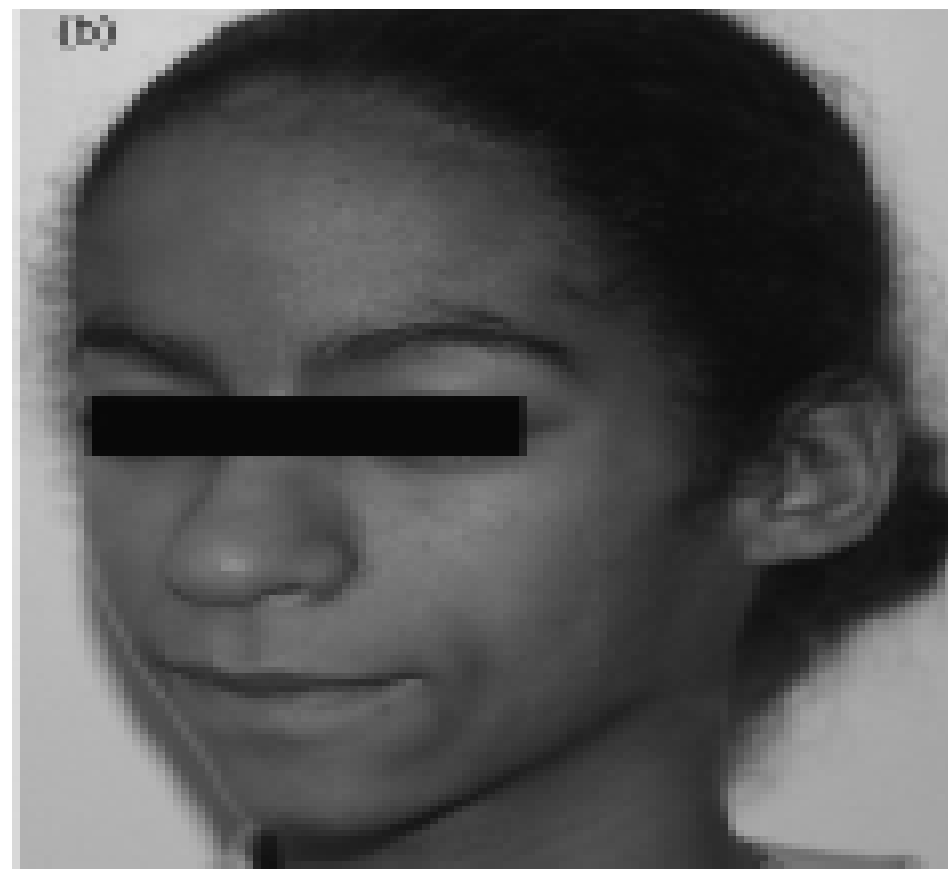
- **PROS:** mejor diferenciación, grasa visceral, no irradia
- **CONTRAS:** cara y requiere tiempo (¿sedación?)

## TC abdominal en L4

- **PROS:** grasa visceral; rápida
- **CONTRAS:** irradia y es cara

**Ecografía.** Poca experiencia, sin valores estandarizados en niños; en la lipoatrofia facial





# Riesgo cardio/cerebrovascular

- Ateroescclerosis en estudios necrópsicos
- Hipercolesterolemias de origen genético

Y en VIH...

- Patología subclínica en arterias (grosor íntima-media, "rigidez" vascular, flujo alterado...) y en estudios por RM/TC
- Marcadores de inflamación y activación inmune
- Primeros casos clínicos “vividos”

*Tracy et al. Am J Med Sci 1995, 310: S37 – Mikkail, PID 2011 - McComsey et al. AIDS 2007, 21: 921 – Franklin et al. Clin Rev 2000: 58 – McGill et al. Am J Cardiol 1998, 82: 30T*

# Riesgo cardio/cerebrovascular

**TABLE 3** ORs and 95% Confidence Intervals for Predictors of Adult Metabolic Syndrome and CVD at Follow-up Assessments (2000–2004) for Members of the Princeton LRC Cohort (1973–1976)

| Predictor                    | Adult Metabolic Syndrome |                         |          | Adult CVD |                         |          |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------|-----------|-------------------------|----------|
|                              | OR                       | 95% Confidence Interval | <i>P</i> | OR        | 95% Confidence Interval | <i>P</i> |
| Pediatric metabolic syndrome | 6.2                      | 2.8–13.8                | <.0001   | 14.6      | 4.8–45.3                | <.0001   |
| PFS age                      |                          |                         |          | 1.2       | 1.02–1.4                | .02      |
| Change in BMI percentile     | 1.02                     | 1.017–1.03              | <.0001   |           |                         |          |

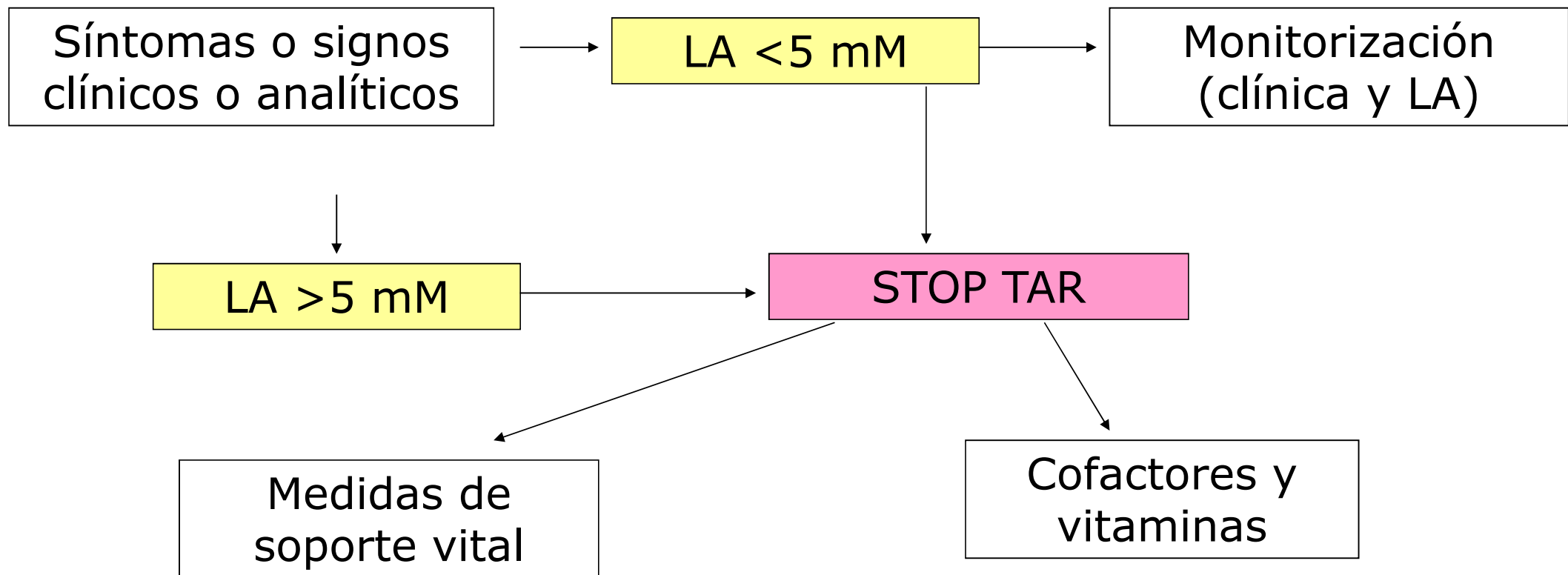
Enfermedad CV: **OR 14.6** en la edad adulta si ha padecido síndrome metabólico en la edad pediátrica (VIH-)

# Toxicidad mitocondrial



- (la toxicidad mitocondrial se ha asociado a casi todos los efectos adversos descritos)
- 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 d4T y ddl > ZDV por inhibición de la polimerasa del ADN mitocondrial

# Toxicidad mitocondrial



# Nefropatía crónica

- Sobre todo en relación a la exposición a TENOFOVIR:
  - Disfunción túbulo proximal
  - Hipofosfatemia e hiperfosfaturia
  - También nefritis intersticial, sdr. Fanconi, diabetes insípida, etc.
  - Peor con didanosina o IPs (lopinavir/rtv)
  - Monitorización (al menos) cada 6 meses
- (Nefrolitiasis en relación al uso de ATV e IDV)
- ("Falsa" elevación de creatinina sérica con DTG, COBI y RPV)



## “Osteopenia” / osteoporosis

- Origen multifactorial
- Empeora con el TAR, por aumento en el *turnover* óseo
- Prevalencia: 7-32%
- En relación a estavudina i tenofovir > LPV/r
- NO sintomática en la mayoría de casos, pero puede asociar dolores óseos o osteonecrosis femoral
- También descrita en prepúberes (!)

... y el pico de densidad mineral ósea !?

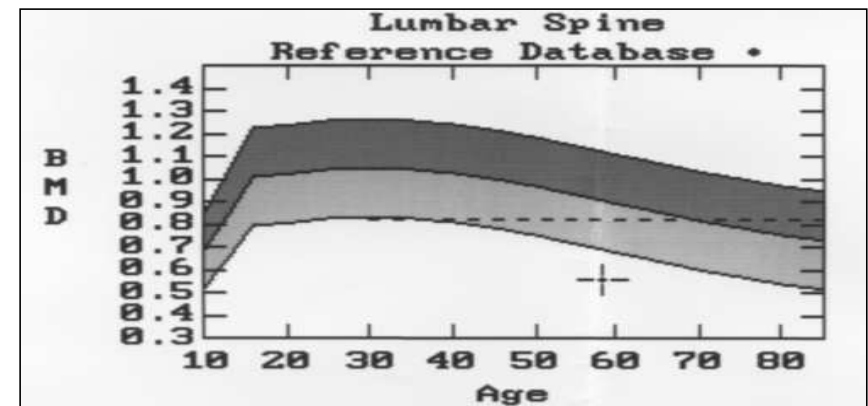
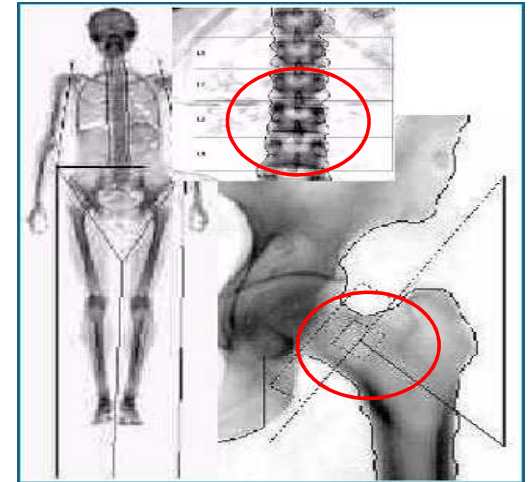
# “Osteopenia” / osteoporosis

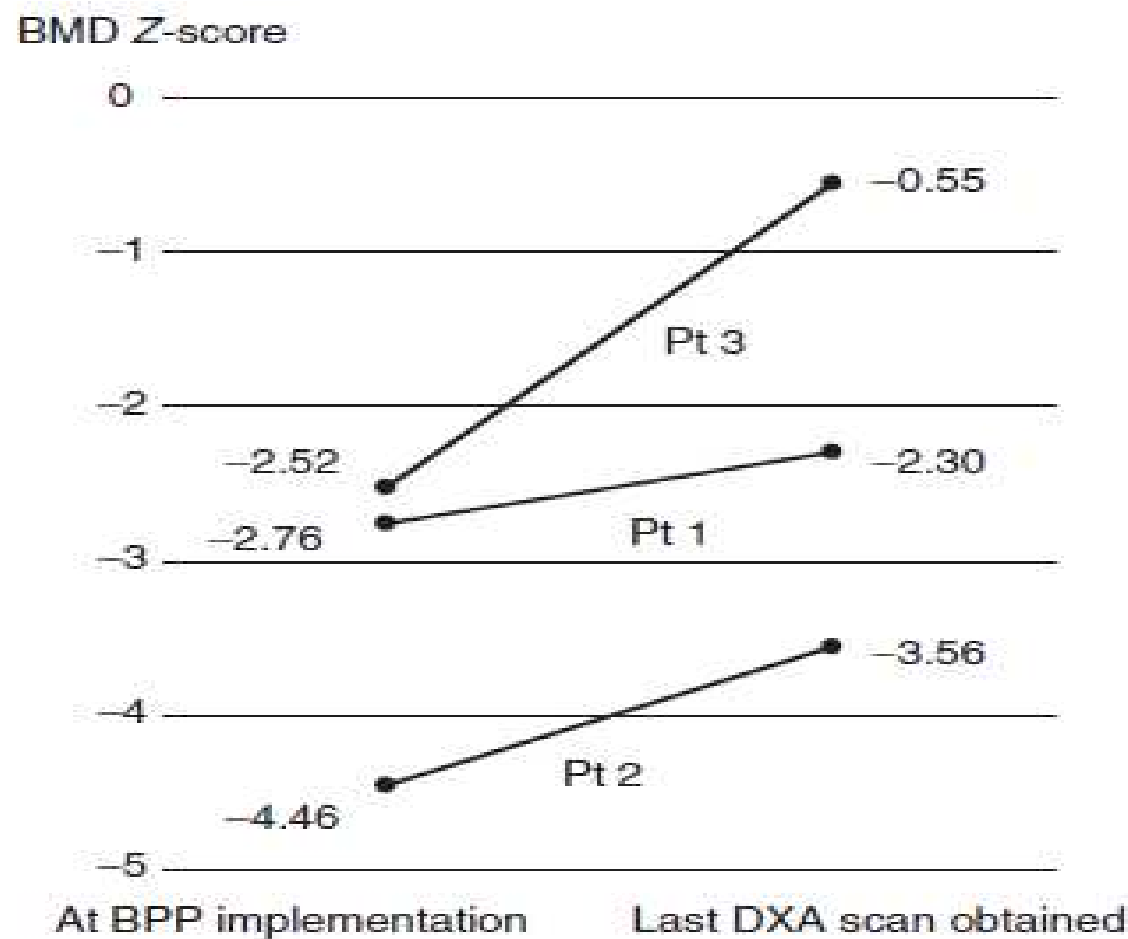
## Densitometría ósea

- DMO  $\text{g/cm}^2$  ( $\rightarrow$  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





**Fig. 1. Evolution in BMD Z-scores along treatment with BPP (normal values lie between +1 and -1).**

# Metabolic and Renal Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-infected Children and Adolescents

Clàudia Fortuny, MD, PhD,\* Ángela Deyà-Martínez, MD,\* Elena Chiappini, MD, PhD,† Luisa Galli, MD,† Maurizio de Martino, MD† and Antoni Noguera-Julian, MD, PhD\*

(*Pediatr Infect Dis J* 2015;34:S36–S43)

**TABLE 2.** (a) Recommendations Regarding Healthy Lifestyle Habits; and (b) Monitoring Proposal for Metabolic and Renal Adverse Effects in the Routine Follow-up of HIV-infected Children and Adolescents

- (a)
- Calorically appropriate low-fat diet, especially in patients with high BMI or dyslipidemias
  - Ensure sufficient calcium and vitamin D intake
  - Regular aerobic exercise; weight-bearing exercise from puberty
  - Smoking avoidance or cessation
  - Avoidance of other toxic substances, illicit or not

- (b)
- Body weight and height at each visit, calculate BMI; blood pressure measurement at least every 3–6 months
  - Clinical assessment of metabolic toxicities at each visit, including abnormal body fat distribution patterns
  - In the absence of symptoms, lactate determination is not recommended
  - Laboratory monitoring for dyslipidemias and glucose homeostasis: before and early after (4–12 weeks) HAART initiation or switch, and at least every 6–12 months thereafter if no ongoing toxicity concerns
  - Periodic measurement of vitamin D, especially when several risk factors for low BMD coincide
  - If available, DXA scans should be performed periodically, every 1–2 years, especially among children with abnormal findings and/or when several risk factors for low BMD coincide
  - Urinalysis (proteinuria and glucosuria) and calculate estimated glomerular filtration rate at least every 6–12 months; every 3–6 months if tenofovir is used

# Introducción, ¿porqué es importante conocer la toxicidad? ¿Y la ADHERENCIA?

- El TAR ha convertido a la infección VIH en una patología de **CURSO CRÓNICO**
- El TAR es **DIARIO, COMPLEJO** y para **TODA LA VIDA**
- Para que el TAR sea **EFICAZ**, la adherencia debe ser **ÓPTIMA** (>95%) → desarrollo/acúmulo de **mutaciones** asociadas a resistencia al TAR
- La toxicidad va a ocurrir y debemos IDENTIFICARLA y MANEJARLA de forma ADECUADA
- Grupo de entidades clínicas en CONSTANTE EVOLUCIÓN

# La ADHERENCIA en el **NIÑO**

## **Qué factores pueden influir?**

- Formulación y sus características organolépticas
- Número de dosis diarias
- Requerimientos dietéticos
- Toxicidad
- Edad del niño
- Adultos responsables

# La ADHERENCIA en el **ADOLESCENTE**

## Qué factores pueden influir?

- Desarrollo de la personalidad, autonomía, responsabilización
  - Comportamientos de riesgo
  - Asumir el diagnóstico, desinformación
  - Necesidad de aprobación social
  - Pérdidas de seguimiento
  - Habitualmente asintomáticos y con toxicidad
- ... problemas de adherencia en **100% de pacientes !!!**

# ¿Cómo trabajamos la adherencia?

- El TAR **nunca** es una urgencia
- Debemos trabajar la adherencia **ANTES** del TAR y en **TODAS** las visitas, de forma **MULTIDISCIPLINAR**
- Escoger el TAR más adecuado (**QD, FDC, dosis vespertina**)
- Anticipar toxicidad e interacciones farmacológicas
- (valorar un ingreso corto)
- Hay distintos sistemas para **monitorizar** la adherencia; en la práctica clínica, utilizamos la carga viral (y los linfocitos CD4)





Gracias – Gràcies – Thank you  
([ton@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:ton@sjdhospitalbarcelona.org))