

Experiencia preliminar de pacientes pediátricos con infección VIH en tratamiento con Dolutegravir

López María Graciela¹, Nexans-Navas Miguelangel³, Herrera Miguel⁴, Padrón Manuel⁴, Siciliano Luigina², España Amada⁴, Maldonado Solsireé⁴, Moya Marlinka³, Yáñez Andreína³, Morillo Lourdes³, Aurenty Lisbeth³, García Juan Félix⁵

2do lugar, de los mejores trabajos libres de las XXII Jornadas Nacionales de Infectología Caracas, junio 2019 (trabajo 044)

RESUMEN

Los inhibidores de integrasa constituyen la terapia de elección en el tratamiento antirretroviral de inicio en adultos y adolescentes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sin embargo, el Dolutegravir (DTG) tiene indicación reciente en la población pediátrica. **Objetivo:** Describir la experiencia preliminar de pacientes pediátricos con infección VIH en tratamiento con DTG. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo en pacientes pediátricos infectados con VIH, evaluados en el Hospital de Niños JM de los Ríos (Caracas-Venezuela) desde febrero hasta junio 2019. Se evaluaron criterios de indicación DTG, parámetros virológicos e inmunológicos y aparición de efectos adversos. Para el análisis se utilizaron la base de datos Acces 2004 y programa estadístico Epi-Info 7 y los resultados fueron presentados en tablas de frecuencia y porcentaje. **Resultados:** De 193 pacientes el 56,5 % (n=109) son adolescentes y el 9.2 % (n=10) recibió DTG coformulado. El 60 % pertenecen al género masculino. Se registró como edad una moda de 15,6 años y un peso promedio de 40,75 Kg. El 50 % recibió DTG por no disponer del esquema de TARV previo y solo el 10 % como inicio de TARV. El 70 % no presentó efectos adversos, los presentados fueron leves. Solo el 20 % de los pacientes contaban con carga viral y sub-población linfocitaria previo al inicio DTG sin control posterior. **Conclusiones:** La principal indicación de DTG fue el reinicio de la terapia antirretroviral por no disponibilidad de esquema anterior. El 70 % de los pacientes no presentaron efectos adversos a la terapia.

Palabras clave: Dolutegravir; VIH; Pacientes pediátricos.

SUMMARY

Integrase inhibitors constitute the therapy of choice in the antiretroviral treatment of initiation in adults and adolescents with infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV); however Dolutegravir (DTG) has a recent indication in the pediatric population. **Objective:** To describe the preliminary experience of pediatric patients with HIV infection in treatment with DTG. **Method:** A descriptive and prospective study was carried out in pediatric patients infected with HIV, in follow-up at JM de los Ríos Children's Hospital (Caracas-Venezuela) from February to June 2019. Criteria for indication DTG, virological and immunological parameters were evaluated and appearance of adverse effects. For the analysis, the Access 2004 database and the Epi-Info 7 statistical program were used and the results were presented in frequency and percentage tables. Results: Of 193 patients, 56.5 % (n = 109) are adolescents and 9.2 % (n = 10) received DTG coformulate. 60 % belong to the male gender. A fashion of 15.6 years and an average weight of 40.75 kg were recorded as age. 50 % received DTG due to not having the previous ART scheme and only 10 % as the start of ART. 70 % did not present adverse effects, those presented were mild. Only 20 % of the patients had viral load and lymphocyte sub population prior to ART start without subsequent paraclinical control. **Conclusions:** The main indication for DTG was due to the resumption of antiretroviral therapy due to the lack of availability of the previous scheme. 70 % of the patients did not present adverse effects to the therapy.

Key words: Dolutegravir; HIV; Pediatric patients.

¹Infectólogo Pediatra. Adjunto Servicio Infectología. Hospital de Niños JM de los Ríos - Coordinadora Unidad VIH.

²Infectólogo Pediatra - Jefe Servicio Infectología. Hospital de Niños JM de los Ríos

³Infectólogo Pediatra. Adjunto Servicio Infectología. Hospital

de Niños JM de los Ríos.

⁴Pediatra. Residente Potgrado Infectología Pediátrica. Hospital de Niños JM de los Ríos.

⁵Ex - Jefe Servicio Infectología. Hospital de Niños JM de los Ríos.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha generado un impacto mundial que ha sobrepasado los cálculos iniciales previstos para esta enfermedad. Asimismo, continúa siendo una de las principales causas de muerte relacionada con agentes infecciosos en el mundo ¹.

Los registros epidemiológicos publicados por ONUSIDA estiman que a finales de 2017, se encontraban viviendo con VIH en el mundo 36,9 millones de personas, la mayoría en África Subsahariana (25,8 millones); de las cuales 1,8 millones son niños y adolescentes (<15 años) y solo el 52 % tenían acceso al tratamiento antirretroviral (TARV). En 2017, se infectaron 1,8 millones de personas, de las que 150 000 eran menores de 15 años, y en ese año fallecieron 940 000 de los que 110 000 eran menores de 15 años ². Para el 2016, Venezuela tuvo 6 500 (5 800–7 100) nuevas infecciones por VIH y 2 500 (2 100–2 900) muertes relacionadas con el SIDA, para ese mismo año había 120 000 personas (110 000 – 130 000) que vivían con el VIH, entre las cuales el 61 % (55 % - 67 %) accedía a la terapia antirretroviral ³.

Partiendo del conocimiento de la estructura vírica del VIH y de su ciclo de vida, así como de las interacciones propias que tiene con el huésped, se han ido generando las diferentes familias de antirretrovirales. Inicialmente aparecieron las familias de los inhibidores de la enzima transcriptasa inversa (análogos y no análogos) y los inhibidores de la proteasa, que durante muchos años fueron los grandes aliados del control viral en los pacientes. Pero con el advenimiento de la era de resistencia a los antiretrovirales se dio un paso más en el avance del conocimiento, explorando nuevos blancos terapéuticos. Desde el 2007, dentro del arsenal terapéutico, se cuenta con los inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI), siendo el Raltegravir (RAL) el primero en ser aprobado por FDA, posteriormente Elvitegravir (EVG) y Dolutegravir (DTG), cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear el proceso de integración del ADN proviral al ADN del hospedero mediante la unión al sitio catalítico de la integrasa viral y de esta manera evitar su replicación; cuya efectividad y perfil de seguridad los han convertido en pilares de los esquema de inicio y terapia de cambio ^{1,4,5}.

DTG está indicado, en combinación o coformulado con otros ARV, para el tratamiento de adultos y adolescentes ≥ 12 años infectados por el VIH que pesen $\geq 25,0$ kg ⁶⁻⁹. DTG penetra más

profundamente que otros INSTI; además tiene la capacidad de ajustar su posición y conformación en respuesta a cambios estructurales en el sitio activo en cepas de VIH resistentes a RAL. Hay que resaltar también que la disociación de DTG del complejo integrasa-ADN es más lenta que la de otros ARV de su clase, tanto en cepas de VIH salvaje como en aquellas con mutaciones de resistencia a los INSTI. Todo lo anterior explica la elevada barrera genética de DTG y su característico perfil de resistencias, que lo hacen un ARV considerado para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes con fracasos terapéuticos previos, incluso en presencia de mutaciones de resistencia a RAL y/o EVG ¹⁰⁻¹⁴.

De tal manera que DTG, al igual que otros INSTI, se han convertido en la terapia de elección en el TARV de inicio de adultos y adolescentes con infección por VIH. En Venezuela dado el desabastecimiento de antirretrovirales agudizado en el último año, muchos pacientes suspendieron la continuidad del TARV, y desde enero del 2019 se dispone de DTG coformulado con Tenofovir y Lamivudina (TLD), por tanto en Venezuela la experiencia es limitada, más aun en la población pediátrica, motivo por el cual se lleva a cabo esta investigación

OBJETIVO GENERAL

Describir la experiencia preliminar de los pacientes pediátricos con infección VIH en tratamiento con DTG.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo en pacientes pediátricos mayores de 12 años o con peso ≥ 25 Kg, con infección por VIH y en tratamiento con DTG coformulado (TLD) controlados en la Unidad de VIH pediátrico del Hospital de Niños JM de los Ríos (Caracas, Venezuela) en el período febrero - junio 2019.

Se empleó la base de datos Acces 2004 y se incluyeron los siguientes datos: edad, sexo, peso, fecha de inicio e indicación DTG; categoría clínica, parámetros virológicos e inmunológicos previos y posteriores al inicio de tratamiento, esquemas de TARV previos, así como la aparición de efectos adversos, tiempo de aparición de los mismos y necesidad de retiro de DTG. Los pacientes fueron llamados vía telefónica y se hizo seguimiento programado en la Unidad VIH para constatar tolerancia y efectos adversos al DTG. Estas variables se recopilaron en un instrumento de recolección de datos diseñado en Formulario Google Drive, los cuales fueron vaciados en hojas

de cálculo del programa Microsoft Excel año 2010. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico Epi-Info 7, con métodos descriptivos (organización de datos, tabulación) e inferenciales. Los resultados fueron presentados en tablas de frecuencia y porcentaje.

RESULTADOS

De 193 pacientes de la consulta de la unidad VIH, el 56,5 % (n=109) fueron adolescentes, a su vez el 9,2 % (n=10) recibió DTG coformulado (TLD) como parte de la terapia, en el primer semestre del año 2019. De la población estudiada el 60 % pertenecían al género masculino.

Tabla 1 Descripción de la muestra con respecto al Género

Pacientes	n	%
Masculinos	6	60
Femeninos	4	40
Total	10	100

Fuente Encuesta, Base de datos Unidad VIH Hospital de Niños JM de Los Ríos

Con respecto a la distribución etaria se registró como edad mínima 11,5 años y máxima de 15,8 años, con una moda de 15,6 años; asimismo, de los pesos obtenidos 27,0 Kg correspondió con el mínimo registrado y 60,5 Kg al peso máximo, con una media de 40,75 Kg.

En relación con la categoría clínica al inicio de la terapia con DTG, se reportó el 30 % (3/10) pertenecen a la clasificación A, 10 % (1/10) B y 60 % (6/10) categoría C, por su parte, en la categoría inmunológica se reportó 10 % (1/10) indeterminado (no tiene recuento linfocitario) correspondiendo al paciente de reciente diagnóstico, 10 % (1/10) respectivamente para las categorías 1 y 2, el 70 % restante pertenece a la categoría 3.

Tabla 2 Categorización Clínica e Inmunológica previa al inicio de DTG

Clinica	n	Inmunológica	n
A	3	1	1
B	1	2	1
C	6	3	7
		Indeterminado	1
Total	10		10

Fuente Encuesta, Base de datos Unidad VIH Hospital de Niños JM de Los Ríos

El 50 % (5/10) de los pacientes recibió DTG (TLD) por no disponer del esquema de TARV previo, el 30 % (3/10) se indicó por evidencia de esquema superior, el 10 % (1/10) como inicio de TARV y solo el 10 % (1/10) por resistencia antirretroviral a esquema previo.

Ningún paciente incluido en este estudio, presentó progresión clínica de enfermedad durante el incumplimiento de tratamiento por escasez y el 100 % de estos tenían más de 6 meses sin recibir TARV antes del inicio con DTG.

Con respecto a los esquemas de TARV previos, el 10 % (1/10) recibió solo 1 esquema, 20 % (2/10) habían recibido 2 esquemas durante su terapia previa y 60 % (6/10) habían cumplido más de 3 esquemas diferentes desde el inicio de su TARV, 50 % (5/10) de los pacientes habían recibido RAL como parte de un esquema de TARV previo.

Solo el 20 % de los encuestados contaban con Carga viral (CV) y Sub-población linfocitaria (CD4) previo al inicio del DTG coformulado, encontrándose detectables con CV < 100 000 copias/mL y conteo de CD4 < 500 mm³.

El 100 % de la muestra no contó con controles de carga viral ni subpoblaciones linfocitarias posterior a las 4 o 6 semanas de inicio del DTG coformulado.

El 70 % (7/10) de los pacientes no presentaron efectos adversos a la terapia, sin embargo, 3 pacientes manifestaron síntomas y 1 de ellos con eventos adversos en 2 sistemas diferentes. Dichos eventos adversos fueron mialgias 20 % (2/10) y epigastralgia e insomnio 10 % (1/10).

Tabla 3 Razón de inicio de la terapia con DTG según experiencia a TARV

	Inicio de TARV	Ausencia de esquema previo	Evidencia de esquema superior	Resistencia al esquema previo	Total
Total	1	5	3	1	10

Fuente Encuesta, Base de datos Unidad VIH Hospital de Niños JM de Los Ríos

Tabla 4 Efectos adversos relacionados con DTG

	Ninguno	Mialgias	Epigastralgia e Insomnio	Total
Total	7	2	1	10

Fuente: Encuesta, Base de datos Unidad VIH Hospital de Niños JM de Los Ríos

Ningún paciente ameritó suspensión de tratamiento por eventos adversos asociados a DTG. De los 10 pacientes en quienes se indicó DTG coformulado, a un paciente le fue indicado teniendo alteraciones psiquiátricas previas al tratamiento, las cuales no estaban bien documentadas inicialmente, por lo que se realizó cambio de esquema. Los efectos adversos atribuibles al uso de DTG, fueron independientes de la edad con una probabilidad de ($P > 0,05$) por lo que no fue estadísticamente significativo. El 66,6 % (2/3) de los efectos adversos se suscitaron en menos de 30 días del inicio de la terapia con DTG.

Tabla 5 Efectos adversos a la terapia con DTG en relación al tiempo de aparición

	Mialgias	Epigastralgia e Insomnio	Total
7 a 30 días	1	1	2
> 30 días	1	0	1
Total	2	1	3

Fuente Encuesta, Base de datos Unidad VIH Hospital de Niños JM de Los Ríos

DISCUSIÓN

DTG es uno de los inhibidores de integrasa que se encuentra como tratamiento preferido en adultos y adolescentes ≥ 12 años y peso ≥ 25 Kg⁶⁻⁹. A pesar que los trabajos en pediatría son limitados, se han venido realizando estudios en pacientes que viven con VIH en $<$ de 12 años, en lactantes menores de 4 semanas de vida; y en niños con peso ≥ 15 Kg, lo cual ampliaría la posibilidad de tratamiento inicial y simplificado de primera línea¹⁵⁻¹⁷.

Desde 1999 hasta la actualidad, el Ministerio de Salud de nuestro país, luego de una demanda ganada por las personas que viven con VIH, proporcionó acceso al TARV gratuitamente³. Sin embargo, en al menos los dos últimos años, el

suministro de TARV ha sido irregular y en ocasiones inexistente, por lo que, producto de las acciones de agencias internacionales no gubernamentales, está disponible DTG coformulado: (Tenofovir Disoproxil Fumarato [TDF] + Lamivudina [3TC] + DTG) desde enero 2019, con una experiencia que recién inicia en Venezuela, siendo esta aún menor en la población pediátrica.

De los pacientes que iniciaron la terapia con DTG coformulado por ausencia del TARV previo, todos los pacientes tenían más de 6 meses sin tratamiento, aun así, ninguno de ellos presentó progresión clínica de enfermedad antes del inicio del DTG, siendo esta observación difícil de interpretar al desconocer la carga viral y los valores de linfocitos CD4 de la mayoría de los pacientes.

Según las pautas internacionales previo al cambio o inicio de la TARV todo paciente debe tener un Test de resistencia; así como también control virológico y cuenta de sub-población linfocitaria, lo cuales deben repetirse entre las 4 a 6 semanas del inicio del TARV¹⁸, en nuestros pacientes no se pudo cumplir con estas recomendaciones dada la escasez de reactivos a nivel de las instituciones públicas, esperamos contar con ellos en un futuro próximo, para poder hacer la evolución virológica e inmunológica de los pacientes con DTG coformulado.

Con respecto a las reacciones adversas específicamente para DTG, estas se presentan con una frecuencia baja, como lo estableció Elzi y col. en su trabajo, donde se presentaron en el 3,6 % de la población estudiada y los eventos neuropsiquiátricos fueron los más reportados¹⁹. En nuestro estudio, el insomnio se presentó en el 10 % de los pacientes que manifestó además epigastralgia, los cuales se han descrito como reacciones adversas comunes y de menor gravedad en las diferentes guías internacionales y literaturas²⁰ incluso para el DTG coformulado, sin embargo, resultó en un porcentaje mayor a lo descrito por Elzi y col., aunque este autor no discrimina entre los diferentes eventos neuropsiquiátricos. Cabe destacar que las mialgias fue la reacción más común en nuestra limitada experiencia (20 %), aunque es el evento adverso menos descrito en las referencias revisadas, y dentro de los componentes activos de Acriptega® (TDF + 3TC + DTG) no se describe dicho efecto²¹.

La difícil situación económica en Venezuela, entre otros factores, está obstaculizando la capacidad de comprar de medicamentos, así como suministros para las pruebas y la prevención del VIH. Esto ha provocado una escasez de medicamentos antirretrovirales, así como pruebas

para el diagnóstico de VIH, conteo de CD4, carga viral, situación que complica la adecuada atención de los pacientes con VIH, sin embargo, Venezuela introduce DTG como parte fundamental de los tratamientos de inicio, reinicio luego de suspensiones forzadas por la escasez y parte del tratamiento de rescate, como parte del Plan Maestro desarrollado por diferentes agencias internacionales, siendo este medicamento el tratamiento de elección para niños mayores de 25 Kg, adolescentes y adultos en las guías nacionales e internacionales, por lo que es importante no tener las limitaciones señaladas en este estudio y cumplir con el correcto seguimiento de los pacientes pediátricos.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se describen resultados preliminares de pacientes pediátricos con DTG coformulado (TLD). En nuestro medio, la principal indicación de DTG fue el reinicio de la terapia antirretroviral por no disponibilidad del esquema indicado previamente. Ningún paciente presentó progresión clínica de enfermedad a pesar de haber interrumpido tratamiento por más de 6 meses previo al inicio de DTG. El 70 % de los pacientes no presentaron efectos adversos al DTG y de los presentados ninguno fue severo. Es recomendable el permanente seguimiento de estos pacientes a fin de obtener datos a largo plazo.

REFERENCIAS

- Guevara F, Blanco F, Arredondo M. Integrase Inhibitors and raltegravir use in the management of HIV infection in the era of multidrug resistance. *Infectio*. 2010;14(2):132-142.
- Global HIV and AIDS statistics-2018 fact sheet. Consulted 05/06/2019. Available at <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- Venezuela. Unosida-UNAids. Consulted 05/06/2019. Available at <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/venezuela>.
- Sierra A. La era de los inhibidores de integrasa en el tratamiento del VIH/Sida. *Infectio*. 2019;23(S1):58-60.
- Gualtero S, Valderrama S, Quiroga C, et al. Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. *Infectio*. 2019;23(S1):98-120.
- Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Dosis de medicamentos antirretrovirales. 2018. https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV_Guidelines-2018-Annex3.pdf?ua=1.
- Dolutegravir [prospecto del paquete]. Administración de Alimentos y Medicamentos. 2016. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204790Orig1s008lbl.pdf.
- Organización Mundial de la Salud. Anexo 3. Dosis de medicamentos antirretrovirales. 2018. https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV_Guidelines-2018.
- Abacavir / dolutegravir / lamivudine (Triumeq) [prospecto]. Administración de Alimentos y Medicamentos. 2017. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205551s011lbl.pdf.
- Hare S, Smith SJ, Metifiot M, et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Mol Pharmacol*. 2011;80:565-572.
- Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4552-4559.
- Underwood MR, Johns BA, Sato A, et al. The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:297-301.
- Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Crossresistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis*. 2011;204:1811-1815.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:813-821.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/ Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age. Citado el 25 de mayo de 2019. Disponible: <https://aidsinfo.nih.gov/clinical-trials/details/NCT03760458>.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. Citado el 25 de mayo de 2019. Disponible: <https://aidsinfo.nih.gov/clinical-trials/details/NCT03760458>.
- European Medicines Agency. Summary of product characteristics (Tivacay). 2014. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection (Last updated April 16, 2019; last reviewed April 16, 2019). D1-4. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
- Elzi L, Erb S, Furrer H, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. *AIDS*. 2017;31(13):1853-1858. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692533>.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF, Viread) (Last updated April 16, 2019; last reviewed April 16, 2019). M40-45. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Lamivudine (3TC, Epivir) (Last updated April 16, 2019; last reviewed April 16, 2019). M20-22. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.