



Resistencia a los inhibidores de la integrasa en niños con el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical: primeros casos en Uruguay

Ana V. González Castro^a , Verónica Sande^a , Lorena V. Pardo Casaretto^{a,b} ,
Stella I. Gutiérrez Rodríguez^a

RESUMEN

La resistencia a los antirretrovirales (ARV) es un problema de salud pública. Con el uso de inhibidores de la integrasa (INSTI) en pediatría, también comienzan a aparecer resistencias.

El objetivo de esta comunicación es describir 3 casos con resistencia a los INSTI. Se describen 3 pacientes pediátricos con transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Iniciaron ARV de lactantes y preescolares, con mala adherencia al tratamiento, cursaron con diferentes planes secundarios a comorbilidades asociadas y fallas virológicas por resistencia.

Los 3 casos clínicos describen la rápida aparición de resistencia frente a la falla virológica y el compromiso de los INSTI. La adherencia debe ser supervisada para detectar precozmente el aumento de la viremia. La falla virológica en un paciente tratado con raltegravir obliga a un rápido cambio de esquema ARV, ya que continuar utilizándolo podría favorecer nuevas mutaciones y resistencia a los INSTI de segunda generación.

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana; farmacoresistencia viral.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-02992>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-02992.eng>

Cómo citar: González Castro AV, Sande V, Pardo Casaretto LV, Gutiérrez Rodríguez SI. Resistencia a los inhibidores de la integrasa en niños con el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical: primeros casos en Uruguay. *Arch Argent Pediatr* 2021 ;FCGFDe202302992.

^a Clínica Pediátrica; ^b Departamento de Bacteriología y Virología; Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Correspondencia para Ana V. González Castro: vickygc21@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-1-2023

Aceptado: 22-2-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la terapia antirretroviral combinada (TARV) para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene menores efectos adversos y mayor eficacia. Sin embargo, la medicación crónica puede amenazar la buena adherencia al tratamiento y predispone a la falla virológica asociada a resistencia a los antirretrovirales (ARV). La adherencia y las características de los diferentes ARV están vinculadas con la resistencia, y se convierten en un problema de salud pública.¹

Nuevos fármacos eficaces, mejor perfil de seguridad y menor cantidad de comprimidos diarios intentan mejorar la aparición de resistencia. Los inhibidores de la integrasa (INSTI) raltegravir (RAL) y más recientemente dolutegravir (DTG) están en este grupo.^{2,3}

En Uruguay se describió una prevalencia de resistencia del 28,6 % en menores de 18 años; los ITRNN (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa) son los más frecuentemente involucrados.⁴

Recientemente están disponibles los INSTI en formulación pediátrica en Uruguay ubicados dentro de los planes preferidos. En este contexto, el objetivo es comunicar 3 casos clínicos de niños/adolescentes con VIH que adquirieron resistencia a los INSTI.

CASO CLÍNICO 1

Adolescente de 12 años, de sexo masculino, con VIH por transmisión vertical, diagnosticado a los 2 meses de vida. Su madre recibió tratamiento durante el embarazo con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y saquinavir/ritonavir. El niño presentó dificultades de aprendizaje y asma persistente moderada.

Inició tratamiento antirretroviral (TARV) desde el diagnóstico con AZT, 3TC y lopinavir/ritonavir (LPV/r), con regular adherencia, debido a intolerancia a los inhibidores de la proteasa (IP). En la *Tabla 1* se esquematizan los tratamientos, los cambios en el TARV y las pruebas de resistencia realizadas. Desde los 21 meses, presentó crisis broncoobstructivas con internaciones en cuidados moderados, por lo que se inició montelukast por interacción de la fluticasona inhalatoria con ritonavir.

Persistieron las crisis de asma y aumentaron las hospitalizaciones; se cambió de LPV/r a efavirenz (NFV) más fluticasona inhalatoria. Se obtuvo un buen control posterior de su

asma, pero falla virológica y se cambió a RAL, tenofovir (TDF) y FTC con buena respuesta. La carga viral (CV) fue indetectable hasta los 11 años, donde dificultades en los horarios de las tomas desembocaron en falla virológica. Se encontró resistencia a RAL y elvitegravir (EVG), posible resistencia a bicitegravir (BIC) y DTG. Por mejoría del asma, se suspendió fluticasona y se mantuvo montelukast. Se reiniciaron inhibidores de la proteasa (TDF + FTC + LPV/r) con buena respuesta hasta el momento actual.

CASO CLÍNICO 2

Adolescente de 15 años, de sexo femenino, con diagnóstico a los 2 meses de vida. La madre fue diagnosticada en posparto. Inició TARV a los 4 meses. La adherencia fue mala, con múltiples abandonos de medicamentos. Presentó tuberculosis pulmonar a los 7 años con buena evolución y dos internaciones prolongadas por criptococosis meníngea de difícil negativización a los 12-13 años. Presentó desnutrición crónica, fracaso escolar y dificultades de aprendizaje. Sus planes de tratamiento y pruebas de resistencia se muestran en la *Tabla 2*. Durante la hospitalización por criptococosis meníngea, se logró CV indetectable. A los 14 años abandonó la medicación en un contexto de alta vulnerabilidad social e inasistencia a controles programados. Se verificó un aumento sostenido de la CV, por lo que se realizó prueba de resistencia y se reinició tratamiento con TDF + FTC + LPV/r con mala adherencia. Retomó controles a los 15 años, cursando su primer embarazo, bien controlado, cesárea coordinada sin complicaciones, CV 34 copias/ml y CD4 de 183 células/uL.

CASO CLÍNICO 3

Niña de 4 años de edad con infección por VIH diagnosticada al año y medio de edad, por diagnóstico materno durante una neumonía. Probable transmisión por lactancia materna (serología negativa en embarazo y parto). Inició con CV de 11 300 copias/ml y CD4 1179 (15 %). Tratada con AZT + 3TC + LPV/r y prueba sin resistencia. Por tuberculosis pulmonar, se cambió a AZT, 3TC y NFV. Presentó falla virológica y se confirmó resistencia a 3TC, posible a abacavir (ABC), resistencia a NFV y nevirapina (NVP), posible a etravirina (ETV) y rilpivirina (RPV), sensible a IP. Se cambió a AZT, 3TC y RAL. Tuvo buena respuesta inicial sin lograr una CV indetectable. La poca asiduidad de los controles terminó en un aumento de la CV y descenso

TABLA 1. Principales variables clínicas y de laboratorio del caso clínico 1

Edad	Carga viral copias/ml (logaritmo)	CD4 células/uL (%)	TARV	Adherencia	Intercurrencias	Conducta
2 meses	2 400 000 (6,4)	1990 (39)	AZT + 3TC + LPV/r	No tolera LPV/r		
14 meses	42 000 (4,6)	1157 (31)	=			TR = M184V Resistencia a 3TC/FTC
21 meses	Indetectable	1496 (38)	=		1.ª crisis asmática	Montelukast
2 años 8 meses	29 000 (4,5)	1325 (30)	=		Varias crisis asmáticas	
3 años 5 meses	38 000 (4,6)	1128 (30)	=	Irregular	Rinitis alérgica Crisis asmáticas mensuales	
6 años 3 meses	1500 (3,2)	999 (29)	AZT + 3TC + NFV		Hospitalizado por crisis asmática con insuficiencia respiratoria	Se cambia TARV Fluticasona + montelukast
6 años 6 meses	950 (3)	1189 (27)	AZT + 3TC + NFV	Buena	Mejoran crisis asmáticas	Fluticasona + montelukast
6 años 9 meses	Indetectable	1372 (30)	=		Repite el año escolar por faltas	Sin montelukast
7 años	902 (2,9)	935 (26)	=		Sin crisis	
8 años	1380 (3,2)	852 (30)	=	Buena		TR = M184V K103N G190A Se inicia compra de RAL
9 años	2070 (3,32)	567 (27)	TDF + FTC + RAL			
9 años	2240 (3,35)	702 (26)	=			
9 años	Indetectable	843 (31)	=			
10 años	Indetectable	419 (30)	=			
11 años	27 (1,43)	675 (28)	=			
11 años	445 (2,65)	790 (31)				
12 años	1140 (3,06)	680 (32)	TDF + FTC + LPV/r			TR = M184/ T215F/ K103N/ G190A Y143H N155H
12 años	3390 (3,53)	605 (29)	=			
12 años	51 (1,71)	505 (27)				
12 años	Indetectable	710 (32)	=			
12 años	Indetectable	763 (34)	=			

TARV: terapia antirretroviral; TR: prueba de resistencia; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; LPV/r: lopinavir/ritonavir; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir; NFV: efavirenz; RAL: raltegravir.

de los CD4. La prueba de resistencia mostró resistencia a RAL y se rotó a AZT+3TC + LPV/r con buena respuesta (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Los inhibidores de la integrasa son la familia de antirretrovirales más recientemente aprobada para el tratamiento de personas con VIH. Este

TABLA 2. Principales variables clínicas y de laboratorio del caso clínico 2

Edad	Carga viral copias/ml (logaritmo)	CD4 células/uL (%)	TARV	Adherencia	Intercurrencias	Conducta
2 meses	9 900 000 (6,99)	4600 (65)	AZT + 3TC + NVF	Inicia a los 4 meses		
2 años 4 meses	110 000 (4,04)	2150 (47)	=			Se cambia NVF por LPV/r
3 años 7 meses	5700 (3,8)	944 (26)	AZT + 3TC + LPV/r			
4 años 7 meses	43 000 (4,63)	1035 (23)	=			
7 años	2000 (3,3)	550 (33)	=		Tuberculosis pulmonar	Se cambia TARV AZT + 3TC + NVF
8 años 7 meses	410 000 (5,6)	76 (4)	AZT + 3TC + NFV			
9 años	52 800 (4,7)	144 (7)	=		Prueba de resistencia: D67N/ K70R/ V75M/ K103N/ M184V/ G190A/ K219Q L10V/ M36I	Se cambia TARV 3TC + TDF + LPV/r
9 años	79 600 (4,9)	Sin dato	3TC + TDF + LPV/r		Prueba de resistencia	
12 años	21 200 (4,3)	48 (2)	RAL + TDF + FTC + ATV/r		K103N/ G190A/ K219Q	
12 años 6 meses	44 600 (4,6)	25 (1)	=			
13 años 2 meses	30 (1,48)	132 (7)	=			
13 años 7 meses	Indetectable	225 (15)	=			
14 años 6 meses	Indetectable	624 (21)	RAL + TDF + FTC	Abandona TARV		
14 años 9 meses	161 000 (5,2)	277 (9)	=	Retoma TARV		
15 años	46 800 (4,6)	364 (14)	=		Prueba de resistencia: M184V/ T215I/ K219Q/ K103S/ G190A N155H	
15 años	47 (1,67)	183 (9)				Cesárea a las 38 semanas de embarazo

TARV: terapia antirretroviral; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; LPV/r: lopinavir/ritonavir; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir; NVF: efavirenz; ATV/r: atazanavir/ritonavir; NVF: nelvinafir.

grupo incluye RAL y EVG (ambos de primera generación), y el DTG; BIC y cabotegravir (CAB) (segunda generación). Los últimos no se encuentran disponibles en Uruguay al escribir esta comunicación.^{5,6}

RAL es bien tolerado en niños con escasas interacciones y efectos adversos. Logra un rápido descenso de la CV y niveles indetectables en pocas semanas, pero presenta una baja barrera genética que puede llevar a la aparición de resistencia en casos de regular adherencia.

Existen tres rutas descritas de adquisición de resistencia: mutación Y143R/C, de N155H y de Q148H/K/R, consideradas primarias para la resistencia a este fármaco.⁷ Una sola mutación de resistencia a RAL genera alto grado de resistencia y posibilidades de resistencia a otros INSTI como EVG. La presencia de algunas mutaciones aisladas o combinaciones podrían conferir resistencia cruzada a los INSTI de segunda generación.^{3,7}

En Francia, adultos en falla virológica tratados

Tabla 3. Principales variables clínicas y de laboratorio del caso clínico 3

Edad	Carga viral copias/ml (logaritmo)	CD4 células/uL (%)	TARV	Adherencia	Intercurrencias	Conducta
08/2018 1a 8m	11 300 (4,05)	1179 (15)	Ninguno		Prueba de resistencia sensible a ITRN, ITRNN e IP	Se inicia AZT + 3TC + LPV/r
10/2018 1a 10m	552 (2,74)	1654 (30)	AZT + 3TC + LPV/r		Tuberculosis pulmonar	Se cambia LPV/r por NFV
03/2019 2a 3m	100 (2)	1365 (25)	AZT + 3TC + NFV			
09/2019 2a 9m	540 000 (5,73)	716 (21)	=			
09/2020 3a 9m	202 000 (5,3)	2538 (23)	=		Prueba de resistencia: M184V/ K103N/ V106Y/ G190A/ H221Y/	Se cambia NFV por RAL
10/2020 3a 10m	7000 (3,85)	764 (42)	AZT + 3TC + RAL			
01/2021 4a 1m	125 000 (5,1)	112 (21)	=			
02/2021 4a 2m	82 500 (4,92)	422 (28)	=		Prueba de resistencia: M184V /K103N /V106I / G190A /H221Y /G140S /Q148H	Se cambia RAL por LPV/r
06/2021 4a 6m	144 (2,16)	658 (26)	AZT + 3TC+ LPV/r			

TARV: terapia antirretroviral; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NFV: efavirenz; ITRN: inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa; ITRNN: inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de la proteasa.

con INSTI presentaron una resistencia total del 42 %, en su mayoría fueron tratados con INSTI de primera generación (EVG y RAL). Las mutaciones más frecuentes fueron N155H/S/T (16,6 %), L74F/I/M (12,1 %), Q148H/K/R (8 %) y T97A (7,9 %). Al igual que lo encontrado en los casos analizados, la combinación de mutaciones más frecuente fue G140S + Q148H.⁷

Sánchez *et al.* describieron 30 pacientes con falla virológica tratados con RAL; 14 fueron niños o adolescentes infectados por transmisión vertical. Similar a lo observado en estos casos, la mayoría tenían un nivel alto de resistencia a RAL y mostraron resistencia a otras familias de ARV.⁵

Los 3 pacientes descritos que recibieron RAL lo hicieron luego de la aparición de resistencia a ITRNN. En el primer caso, las cargas virales persistentes de bajo grado fueron decisivas. Las viremias de bajo grado (20-200 copias/ml) y menores de 1000 copias/ml persistentes se asocian a mutaciones de resistencia.^{8,9} En

Uruguay, las pruebas de resistencia genotípicas disponibles necesitan viremias mayores a 1000 copias/ml, pudiendo llevar a retrasos diagnóstico con la suma de nuevas mutaciones.

El segundo caso logró CV indetectables a los 6 meses del inicio de RAL. Abandonó la medicación y presentó viremias altas con resistencia a RAL y EVG sin compromiso de los INSTI de segunda generación.

Por otro lado, el tercer caso no logró el descenso sostenido de la CV y apareció la resistencia a RAL y EVG, y con afectación de los INSTI de segunda generación.

La aparición de resistencia a los INSTI en estos 3 pacientes se suma a mutaciones en otras familias de ARV, como los ITRNy y los ITRNN. En ninguno se encontraron mutaciones a los IP, probablemente vinculado a su alta barrera genética y al escaso tiempo de su administración debido a rechazo, intolerancia y efectos adversos, que son los problemas más frecuentes que

interfieren con la adherencia de los pacientes. Debido a las limitadas opciones y presentaciones pediátricas de otros ARV, la mutación M184V presente en los 3 pacientes mantuvo sus planes de segunda y tercera línea con esquemas de 2 fármacos activos. La resistencia virológica puede aparecer tanto por mala adherencia como por esquemas terapéuticos subóptimos. Esto debe tenerse en cuenta al elegir, para el rescate, un fármaco con baja barrera genética como RAL.^{10,11} La falla virológica en un paciente tratado con este fármaco obliga a cambiar rápidamente de esquema ARV, ya que continuar utilizándolo podría favorecer nuevas mutaciones y resistencia a INSTI de segunda generación.^{5,9}

La supervisión periódica de la adherencia es relevante para buscar estrategias que la mejoren, para monitorizar la viremia y detectar precozmente el fracaso.

La frecuencia y modalidad se ajustará a cada paciente, a sus redes, a creencias, así como a las características del medicamento que recibe (presentaciones farmacéuticas, eficacia y barrera genética).^{12,13}

CONCLUSIONES

Se describen los primeros 3 casos pediátricos infectados con VIH que presentaron resistencia a los INSTI luego de recibir RAL.

Su administración se realizó dentro de un plan ARV de seguimiento o rescate, con una rápida aparición de resistencia frente a la falla virológica y el compromiso de los INSTI de segunda generación cuando se mantuvo RAL en el esquema.

La falla de un plan ARV que incluya RAL debe ser considerada precozmente para cambiar de forma oportuna los ARV y evitar mutaciones secundarias.

Es importante evaluar la adherencia de cada paciente antes del inicio de INSTI de baja barrera genética. ■

REFERENCIAS

1. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2017;14(1):36.
2. FDA US FOOD & DRUG. Drug Approval Package: Isentress (raltegravir) NDA #022145 [Internet]. [Consulta: 2 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022145_Isentress.cfm
3. Fun A, Leitner T, Vandekerckhove L, Däumer M, et al. Impact of the HIV-1 genetic background and HIV-1 population size on the evolution of raltegravir resistance. *Retrovirology*. 2018;15(1):1.
4. González V, Gutiérrez S. Prevalencia de resistencia a los anti-retrovirales en niños y adolescentes uruguayos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en el Centro de Referencia VIH-SIDA. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo-Uruguay. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(5):509-17.
5. Sánchez D, Arazi Caillaud S, Zapiola I, Fernandez Giuliano S, et al. Impact of genotypic diversity on selection of subtype-specific drug resistance profiles during raltegravir-based therapy in individuals infected with B and BF recombinant HIV-1 strains. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(6):1567-74.
6. República Oriental del Uruguay. Ministerio de Salud. Recomendaciones de tratamiento antirretroviral. [Internet]. 2018 [Consulta: 2 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Recomendaciones Tratamiento Antirretroviral.pdf>
7. Marcelin A-G, Grude M, Charpentier C, Bellecave P, et al. Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naïve and experienced patients. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(5):1368-75.
8. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Vandenhende MA, Ingle S, May M, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2015;29(3):373-83.
9. Boillat-Blanco N, Darling KEA, Schoni-Affolter F, Vuichard D, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther*. 2015;20(2):165-75.
10. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *J Infect Dis*. 2013;207(Suppl 2):S85-92.
11. Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, Quarleri J, et al. Evaluation of minority populations of HIV type-1 with K103N and M184V drug resistance mutations among children in Argentina. *Antivir Ther*. 2009;14(8):1175-81.
12. Loveday M, Furin J, Hlangu S, Mthethwa T, Naidoo T. 'If I am playing football, I forget that I have this virus': the challenges and coping strategies of adolescents with perinatally acquired HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):796.
13. Adams C, Kiruki M, Karuga R, Otiso L, et al. "Your status cannot hinder you": the importance of resilience among adolescents engaged in HIV care in Kenya. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1272.