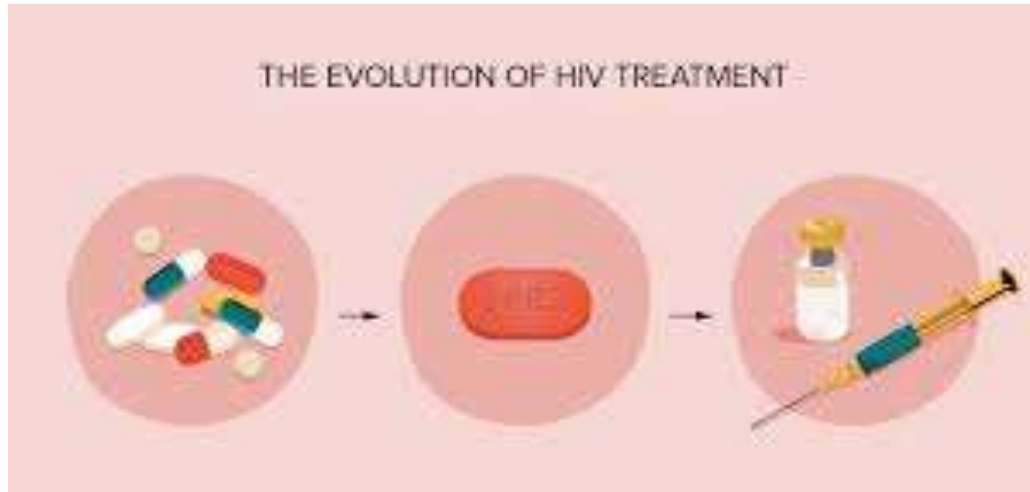


Toxicidad neuropsiquiátrica del tratamiento antirretroviral

Alicia Piñeirúa Menéndez

15 de junio de 2024

- Enormes progresos en la tolerabilidad de los tratamientos antirretrovirales, número de tabletas, eficacia, seguridad, etc.



AGING AND HIV

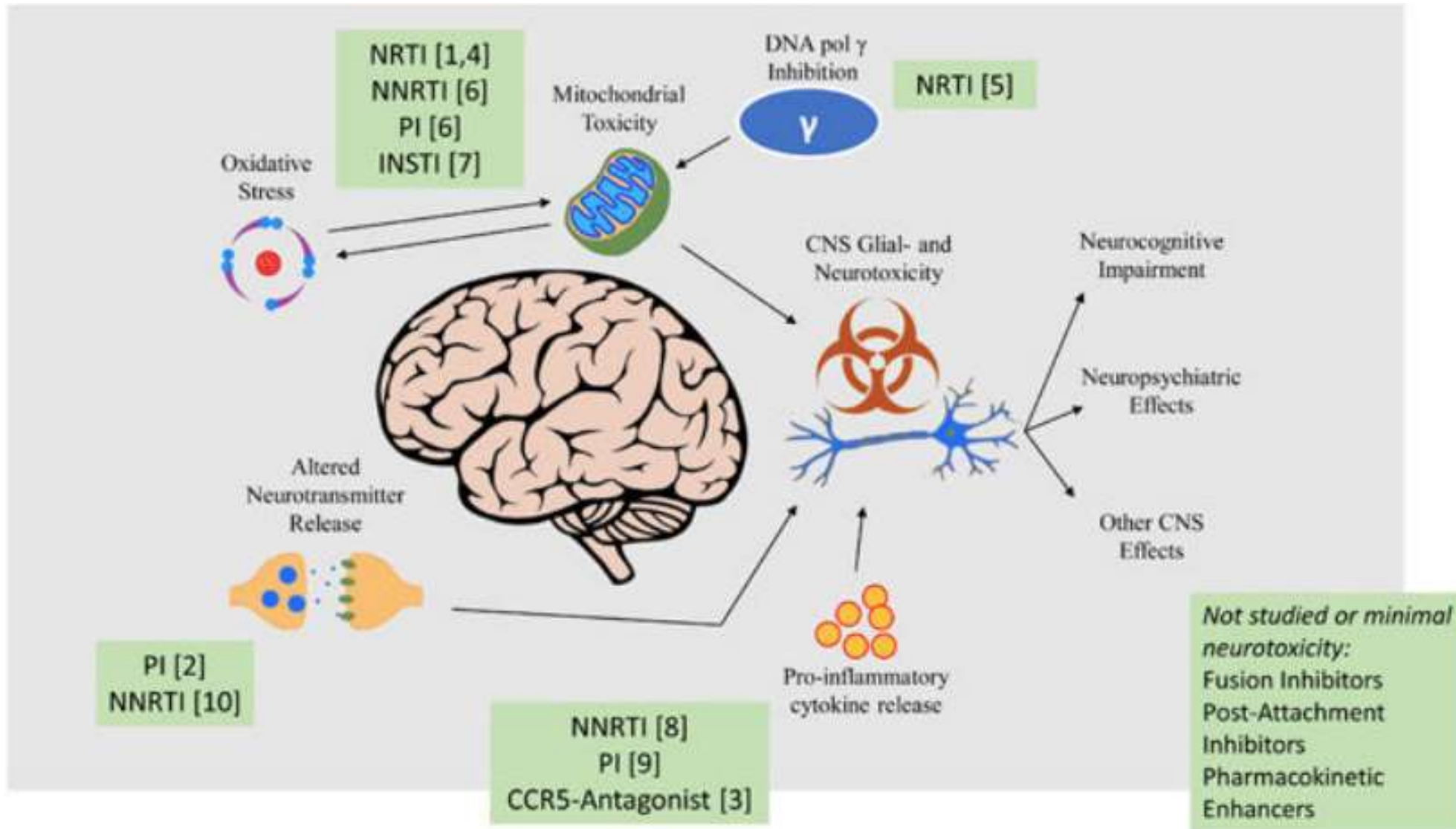
Thanks to effective HIV treatment, the number of **older adults** living with HIV is **increasing**.



HIV
gov

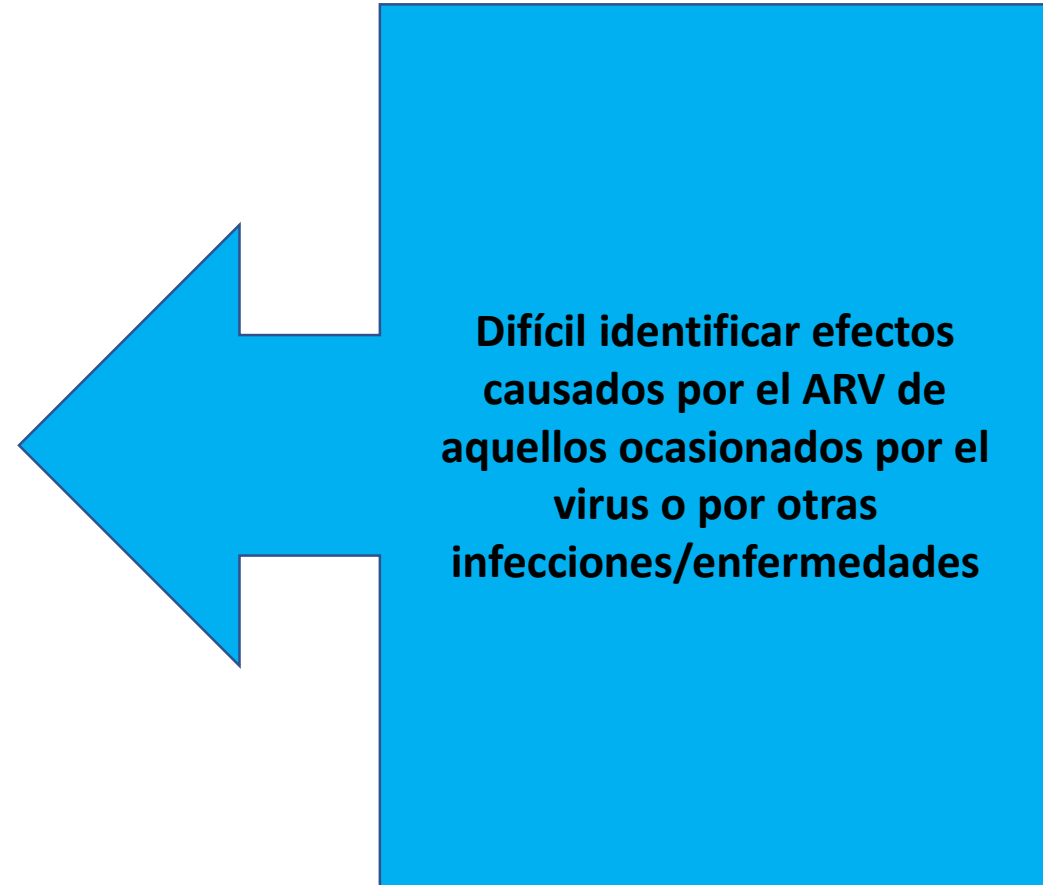


Diversas vías de neurotoxicidad. . .



Diferentes manifestaciones clínicas. . .

- Neuropatía periférica
- Alteraciones neuropsiquiátricas
 - Depresión
 - Ansiedad
 - Alteraciones del sueño
- Déficit neurocognitivo (HAND)



Neuropatía periférica

- Polineuropatía distal simétrica
 - Predominantemente asociada a INTI's (DDI, D4T, AZT, TDF)
 - Prevalencia del 1-20%
 - Hipoestesia/parestesia sobre todo distales
 - Dolor en extremidades
- Diagnóstico mediante estudios neurofisiológicos
- Manejo: retiro del fármaco.- Mejoría entre 3-6 meses. Pueden usarse medicamentos antineuríticos, en algunos casos se ha usado también lamotrigina.



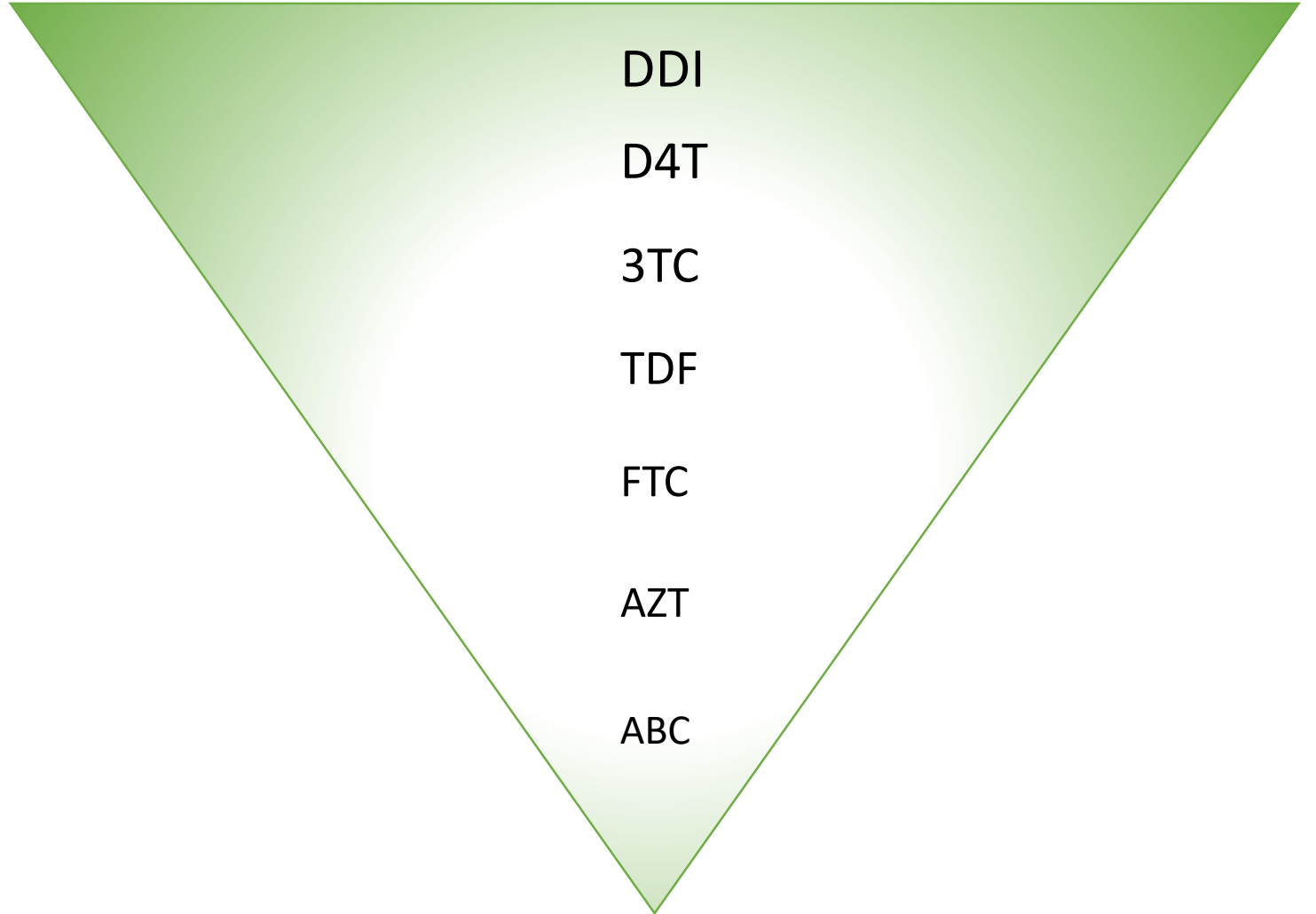
Neurotoxocidad central x ARV's

Cambios histopatológicos frecuentes: pérdida y arrosamiento de dendritas



INTI'S

Toxicidad mitocondrial:



INTI'S

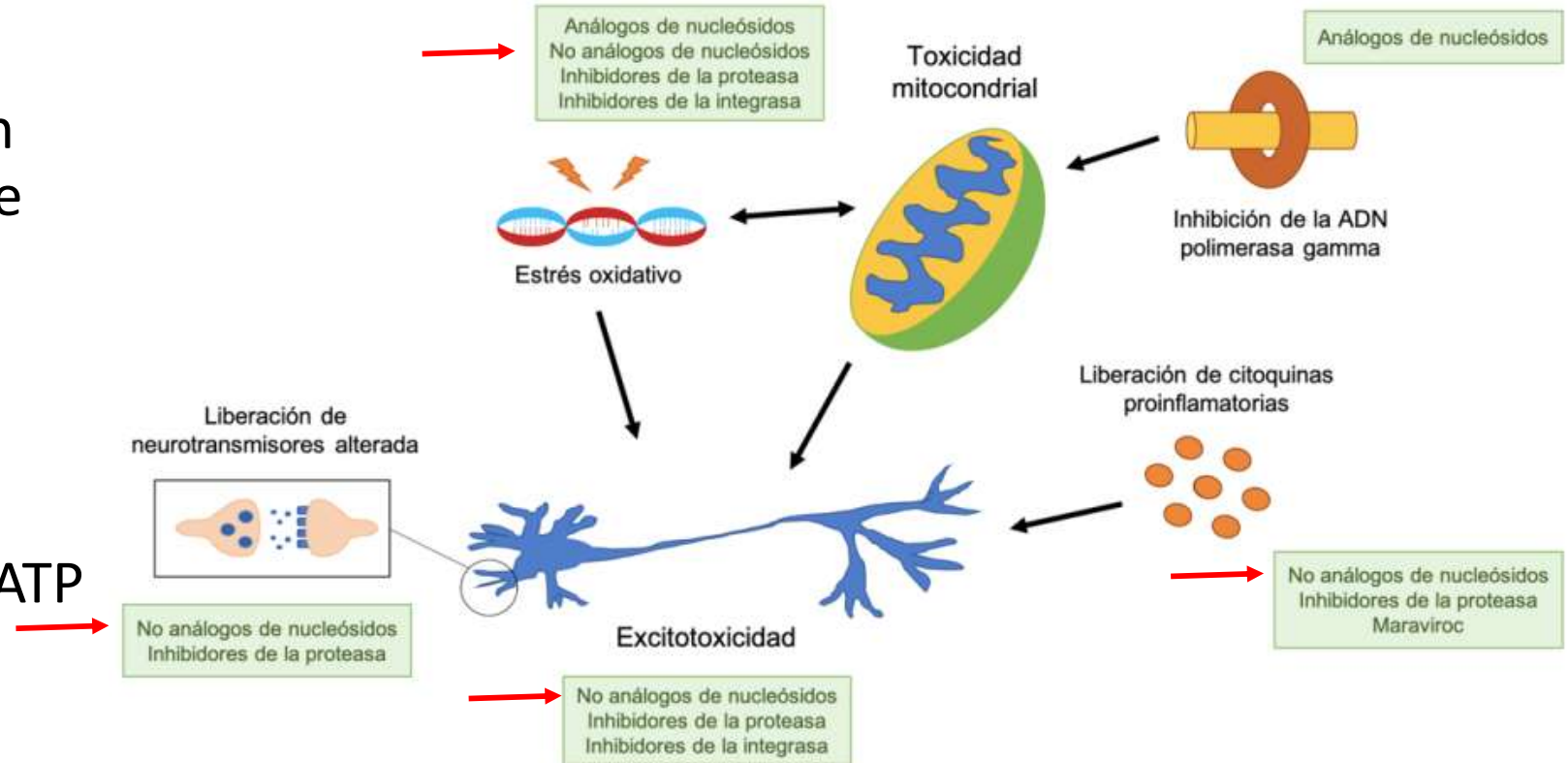
- Toxicidad mitocondrial/estrés oxidativo en diferentes tejidos
 - D4T: Axones y céls de Schwann.- neuropatía periférica
 - AZT: músculo esquelético.- miopatía
- Dependiente de exposición acumulada y capaz de causar efectos incluso después de la discontinuación del medicamento
- ABC: toxicidad aparentemente debida a cambios en el flujo vascular y estrés de retículo endoplásmico
- TAF: > concentración intracelular: > potencial de neurotoxicidad ¿?
- Hallazgos in vitro o en modelos animales que no han sido vinculados claramente con manifestaciones clínicas en humanos



INNTI'S

Efavirenz ¿Cómo?

- Metabolito: 8-hidroxi-EFV
- Estrés oxidativo → disfunción mitocondrial → elevación de factores proinflamatorios intracelulares
- Estudios en animales: EFV > toxicidad neuronal en ratones
- Estudios in vitro: Reducción de ATP en la sinapsis



Efavirenz

- Más de 50% de las personas los experimentan
- Resolución en semanas, pero una proporción importante de personas tienen síntomas persistentes



Mareo
Insomnio
Sueños vívidos
Cefalea
Dificultades para concentrarse



Estudios de EEG:

- Períodos de latencia de sueño más largos
- Período REM más corto: aparentemente más intenso
- Somnolencia/cansancio durante el día

Paranoia
Alucinaciones
Ansiedad
Manía
Depresión
Ideación suicida

Efavirenz

- Alteraciones neurocognitivas a largo plazo
 - Estudios comparativos con IP's: alteraciones en más dominios y más importantes en personas usando EFV
 - Efecto menos marcado en personas con co-infección por VHC ¿?
- Asociación con HAND (HIV Associated Neurocognitive Disorder)
 - Los niveles educativos altos han mostrado ser protectores para este efecto
 - A los 10 semanas de switch de EFV a otro esquema: **No se observó mejoría en dominios.**

EFV vs DOR

- Estudio DRIVE-AHEAD: No inferioridad de DOR vs EFV

	DOR/3TC/TDF QD		EFV/FTC/TDF QD		Treatment Difference
	(N = 364)		(N = 364)		% (95% CI)
Any AE	301	(83%)	330	(91%)	-8.0 (-13.0, -3.1)
Drug-related ^a AE	113	(31%)	229	(63%)	-31.9 (-38.6, -24.8)
Serious AE	13	(4%)	21	(6%)	-2.2 (-5.5, 0.9)
Drug-related serious AE	1	(<1%)	4	(1%)	-0.8 (-2.5, 0.5)
Deaths ^b	1	(<1%)	3	(1%)	-0.5 (-2.2, 0.8)
Discontinued due to AE	11	(3%)	24	(7%)	-3.6 (-6.9, -0.5)
Discontinued due to drug-related AE	8	(2%)	21	(6%)	-3.6 (-6.7, -0.8)
Neuropsychiatric AE (pre-specified)	86	(24%)	207	(57%)	-33.2 (-39.8, -26.4)

Mareo
Cefalea
Somonolencia

Sueños “anormales”
Insomnio

DRIVE Forward: Comparación de DOR vs DRV/r: > EA's
NP en DOR (4.7%) vs DRV/r (3.4%)

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa

- Poca evidencia con respecto a la neurotoxicidad de Darunavir
- Algunos casos de estrés oxidativo observados en estudios in vitro.- sin correlación clínica
- Efectos sobre astrocitos y sinapsis observados con amprenavir/indinavir
- Afección a oligodendrocitos: LPV y RTV
- Clínicamente:
- Náusea, mareo, parestesia perioral (más asociado a RTV este último)
- Contribución a HAND ¿?/disfunción neurocognitiva
- Enfermedad de pequeño vaso

En algunos estudios, DRV ha mostrado ser protector vs excitotoxicidad neuronal

INSTIS

INSTI's

- Cefalea: efecto de SNC más común en la clase en general
- Insomnio: frecuentemente observado en RAL/DTG
 - Reversible
 - Modificable con dosis x la mañana.- resolución 75% casos
- RAL: < EA's Neuropsiq comparado con EFV e igual que PBO
- MUY baja discontinuación por EA's neurológicos en estudios clínicos aleatorizados
 - DTG: <1% en el primer año en ECA's
 - Vida real: 5-20.6%

Estudios clínicos

Vida real



Selección de pacientes ¿?

¿Cómo ocurre la neurotoxicidad x DTG?

- Predisposición genética.-
 - Polimorfismos UGT 1A1
 - Variantes SCL22A2 808 C>A.- mayor predisposición a trastornos neuropsiquiátricos en general con ese polimorfismo
- ¿Variabilidad debida a las distintas combinaciones de DTG con otros medicamentos?

Dolutegravir y tubo neural: Cohorte Tsepamo

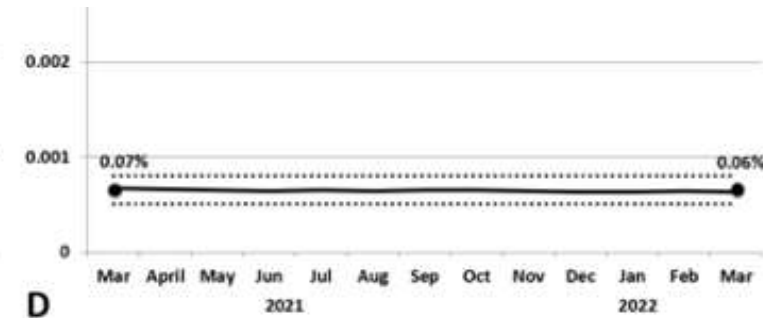
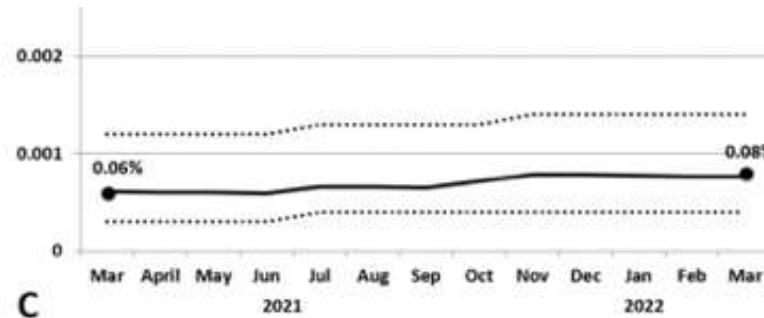
- Cohorte de RN expuestos a DTG vs no expuestos en




- B
- Ir
- n
- e
- ¿
- a
- S

Exposure group vs. Comparison group	Prevalence Difference (%) (95% CI)
DTG at conception vs. Non-DTG at conception	0.00 (-0.07, 0.10)
DTG at conception vs. EFV at conception	0.03 (-0.05, 0.12)
DTG at conception vs. DTG started in pregnancy	0.04 (-0.06, 0.14)
DTG at conception vs. Women without HIV	0.04 (-0.01, 0.13)

donde de 0.94% redujo a 0.15 y a 0.11 para 2022



Efectos Neuropsiquiátricos

- Depresión/ansiedad 
- DTG > RAL/EVG
- > discontinuación por estos efectos en mujeres y en adultos mayores
- BIC=DTG ¿?

- Efectos probablemente dependientes de la concentración de medicamentos
- NO déficit neurocognitivo

Depresión y rx de suicidio mencionados por EMA y FDA para todos los INSTI's

DTG: sobrecrecimiento axonal anormal (también observado con EFV).- Significancia clínica ¿?

Primeros reportes de vida real. . .

- Holanda
 - Cohorte de personas naive y experimentadas
 - 15.3% de discontinuaciones: 89% por pobre tolerancia
 - Insomnio/alteraciones del sueño: 5.6%
 - Ansiedad, psicosis, depresión: 4.3%
 - ARR de 1.92 si DTG estaba acompañado de ABC
- Italia
 - Cohorte de personas naive y experimentadas (437)
 - 10.8% de discontinuaciones: 50% por efectos adversos
 - 2 con EA's neurológicos: somnolencia y cefalea.
 - Edad y ser naïve, asociado con riesgo de discontinuación.

INSTI's segunda generación

- Revisión sistemática: 90 estudios: 68,283 PVV incluidas:
 - 6504 en B/F/TAF .- NO naives
 - 61,779 en esquemas con DTG.- Naives y Switchs
- Descontinuación de tx por efectos adversos NP

Regimen	Variables	Minimum	Quartile 1 (p25)	Quartile 2 (p50)	Quartile 3 (p75)	Maximum
DTG-BR	Total (any cause)	0.00%	4.09%	9.75%	16.07%	38.70%
	Due to DR-AEs	1.05%	4.03%	6.78%	9.94%	14.50%
	Due to DR-NPSs	0.00%	1.40%	2.80%	3.68%	11.80%
DTG 2DC	Total (any cause)	0.00%	3.13%	6.50%	12.80%	22.35%
	Due to DR-AEs	1.40%	3.86%	6.10%	9.10%	14.50%
	Due to DR-NPSs	0.00%	0.90%	2.35%	3.40%	11.80%
BIC/FTC/TAF	Total (any cause)	0.00%	4.85%	5.68%	13.00%	16.67%
	Due to DR-AEs	0.00%	1.05%	2.95%	3.85%	5.21%
	Due to DR-NPSs	0.00%	0.00%	0.70%	1.68%	3.13%

Note: ABC, abacavir; AE, adverse event; BIC, bictegravir; BR, based regimens; DR, drug-related; DTG, dolutegravir; FTC, emtricitabine; NPSs, neuropsychiatric symptoms; TAF: tenofovir alafenamide fumarate; 2DC, Two-drug combinations.

INSTI's segunda generación

- Factores asociados con suspender DTG:

Tiempo de exposición al ARV incrementa la posibilidad de discontinuación

- En el caso de B/F/TAF: depresión previa a inicio de TARV

Risk factors	Nº articles	Value
Age>50 years (vs <50 years)	3	HR=2.56; 2.86 OR=1.45
Women (vs men)	1	HR=2.64
CD4 <350 cells/ μ l (vs CD4 >350)	1	OR=1.62
Patient naïve (vs patient experienced)	2	HR=2.56; 4.67
Combination with ABC (vs no combination with ABC)	2	HR=2.42 OR=1.52
Starting DTG in 2016 (vs starting in 2014) ‡	1	HR=11.36

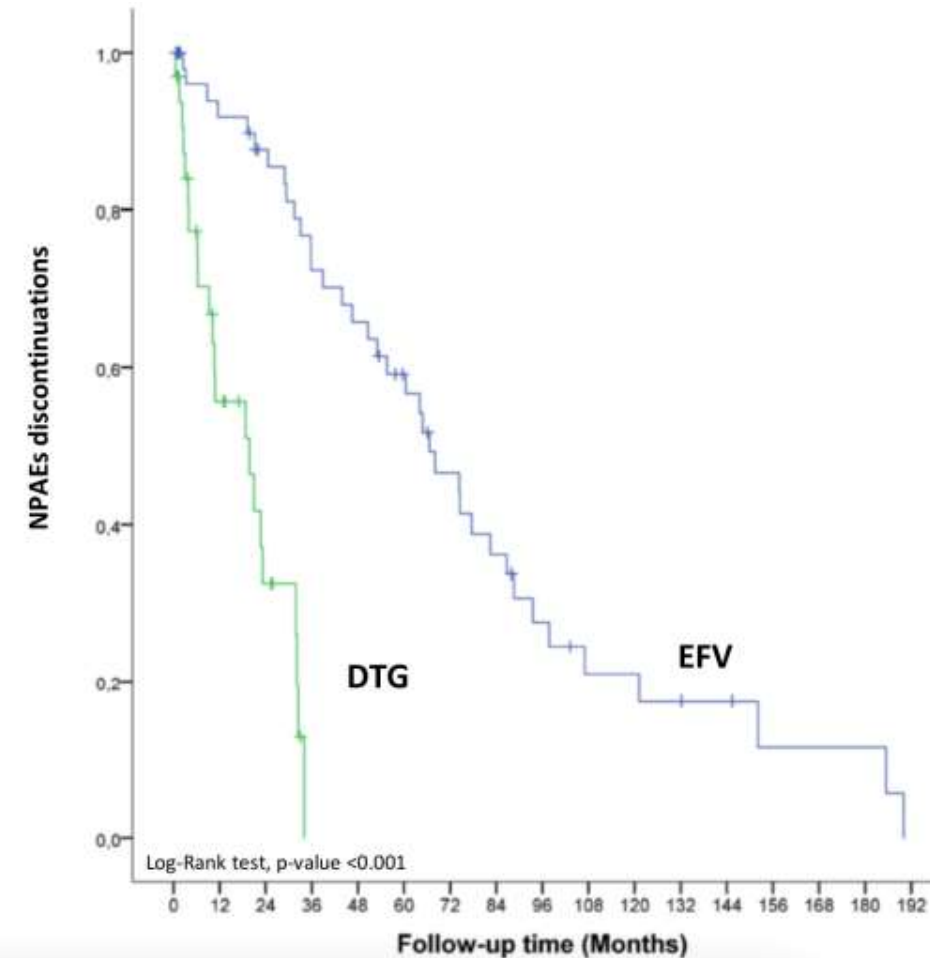
DTG vs EFV

- España: inicios de ARV entre 2008 y 2018.
- Descontinuaciones en los 2 regímenes
- Mujeres > rx de discontinuación por EA's
- Personas con afección NP basal: > rx de discontinuación por EA's NP

Table 2 Safety profile in EFV and DTG groups

	EFV (n=148)	DTG (n=282)	P value
Discontinuations (%)	83.1	23.8	<0.001
Due to AEs (%)	43.1	50.8	
NPAEs (%)	69.8	67.7	
Cutaneous toxicity (%)	11.3	–	
Hypercholesterolaemia (%)	7.5	–	
Alterations of renal function (%)	5.7	5.9	
Gastrointestinal discomfort	3.8	23.5	
Haematological toxicity	1.9	2.9	
To avoid AEs (%)	24.3	3.0	
Drug–drug interactions (%)	12.2	–	
Lost to follow-up (%)	9.8	11.9	
Virological failure (%)	6.5	1.5	
Simplification (%)	3.3	13.4	
Death (%)	0.8	17.9	
Pregnant (%)	–	1.5	

AEs, adverse events; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; NPAEs, neuropsychiatric adverse events.



Depresión y comportamiento suicida con INSTI's

- Estudio de farmacovigilancia, base de OMS (Vigibase)
- 124,182 reportes de TAR: 18.2% en personas con INSTI
- 1404 casos de depresión, 777 de comportamientos suicidas en personas en TAR:
 - 547 (2.4%) y 357 (1.6%) en INSTI's, respectivamente

124,184 reportes de personas en TAR



22,661 expuestos a INSTI's



2,181 con depresión/comportamiento suicida en TAR



Uppsala
Monitoring
Centre



WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring

Depresión y comportamiento suicida con INSTI's

Reporting characteristics	Bictegravir	Cabotegravir	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir	Overall
Depression, <i>N</i>	79	3	266	101	98	547
Sex—male	65 (82)	1 (33)	195 (73)	78 (77)	58 (59)	397 (72.6)
Age, years	47 (40–54)	40 (40–40)	45 (37–54)	45 (36–53)	51 (42–56)	46 (37–54)
Time to reaction onset, days	30 (18–120)	120 (66–790)	60 (7–180)	60 (21–120)	120 (30–365)	60 (18–365)
Unknown	39 (49)	—	119 (45)	55 (54)	65 (66)	278 (50.8)
Three main reporting countries (%)	Germany (35) France (26) USA (12)	France (100)	France (32) Italy (13) Germany (13)	France (23) USA (21) Korea (18)	USA (17) France (14) UK (9)	
Main co-suspected reported drugs (%) ^a	Emtricitabine (98.9) Tenofovir (98.9)	Rilpivirine (66.6)	Lamivudine (64.6) Abacavir (60.1)	Cobicistat (97) Emtricitabine (97) Tenofovir (97)	Emtricitabine (21.4%) Tenofovir (22.4) Ritonavir (13.3) Darunavir (11.2)	
Suicidality, <i>N</i>	30	4	202	60	61	357
Sex—male	22 (73)	4 (100)	153 (76)	50 (83)	50 (82)	279 (78.2)
Age, years	44 (33–51)	45 (43–45)	42 (34–52)	36 (27–51)	43 (35–48)	43 (33–51)
Time to reaction onset, days	6 (2–58)	150 (150–623)	90 (11–240)	30 (21–150)	120 (30–360)	90 (11–360)
Unknown	19 (63)	1 (25)	88 (44)	21 (35)	34 (56)	163 (45.7)
Completed suicide	1 (3)	2 (50)	25 (12)	15 (25)	5 (8)	48 (13.4)
Three main reporting countries (%)	France (36) USA (23) Spain (10)	France (50) Spain (25) USA (25)	France (17) Spain (13) UK (11)	USA (44) France (19) Turkey (9)	USA (17) France (14) UK (9)	
Main co-suspected reported drugs (%) ^a	Emtricitabine (100) Tenofovir (100)	Rilpivirine (100)	Lamivudine (60.4) Abacavir (54.5) Emtricitabine (13.4) Tenofovir (13.9)	Cobicistat (100) Emtricitabine (100) Darunavir (10)	Tenofovir (14.8) Emtricitabine (13.1)	

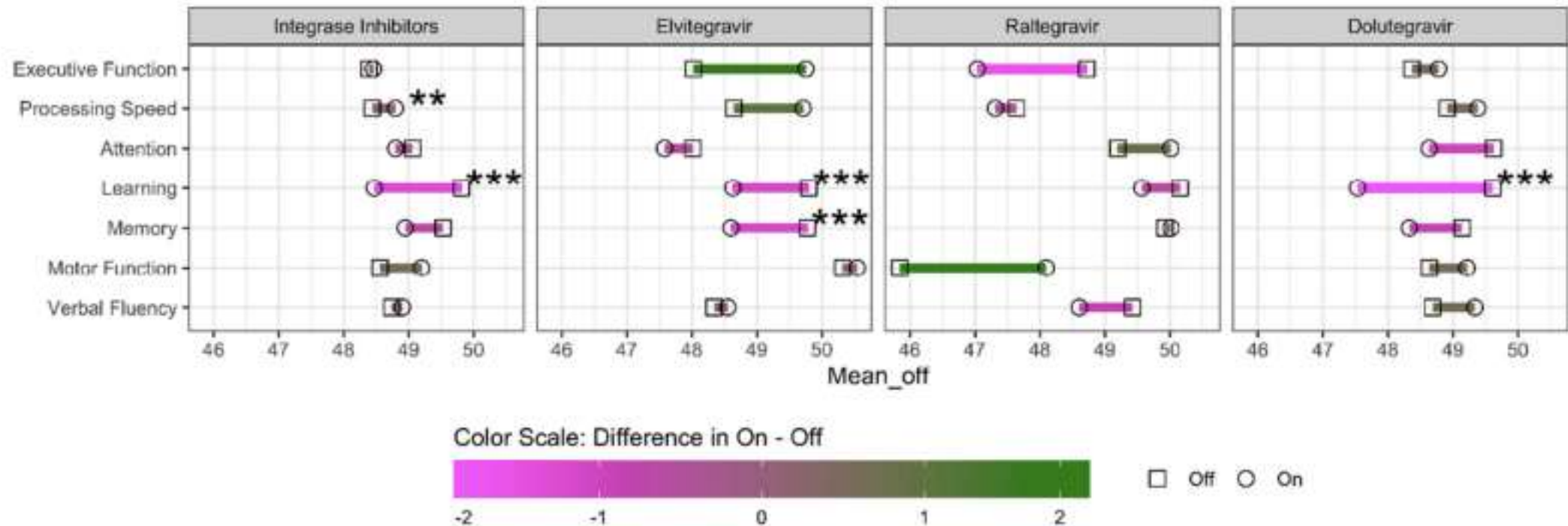
Depresión y comportamiento suicida con INSTI's

	Cases	Non-cases	ROR (95% CI) versus other ART	ROR (95% CI) versus other INSTIs
Depression				
Bictegravir	79	2129	3.4 (2.7–4.3)	1.6 (1.2–2.0)
Cabotegravir	3	29	^a	^a
Dolutegravir	266	9231	2.9 (2.5–3.3)	1.3 (1.1–1.6)
Elvitegravir	101	5568	1.6 (1.3–2.0)	0.7 (0.5–0.8)
Raltegravir	98	5157	1.7 (1.4–2.1)	0.7 (0.6–0.9)
Any INSTI	547	22 114	3.6 (3.2–4.0)	Ref.
Any ART	1404	122 780	Ref.	—
Suicidality				
Bictegravir	30	2178	2.2 (1.5–3.2)	0.8 (0.6–1.2)
Cabotegravir	4	28	^a	^a
Dolutegravir	202	9295	4.3 (3.7–5.1)	1.8 (1.5–2.3)
Elvitegravir	60	5609	1.8 (1.3–2.3)	0.6 (0.5–0.8)
Raltegravir	61	5194	1.9 (1.5–2.5)	0.7 (0.5–0.9)
Any INSTI	357	22 304	4.7 (4.1–5.4)	Ref.
Any ART	777	123 407	Ref.	—

Efecto de INSTI's en cognición y depresión en MVV

- Mujeres que iniciaron o switchearon a INSTI:
 - Evaluación NP antes y después del cambio
 - 639 mujeres
 - 66% AA, mediana 49 años
 - 14% inicios, 86% switchs

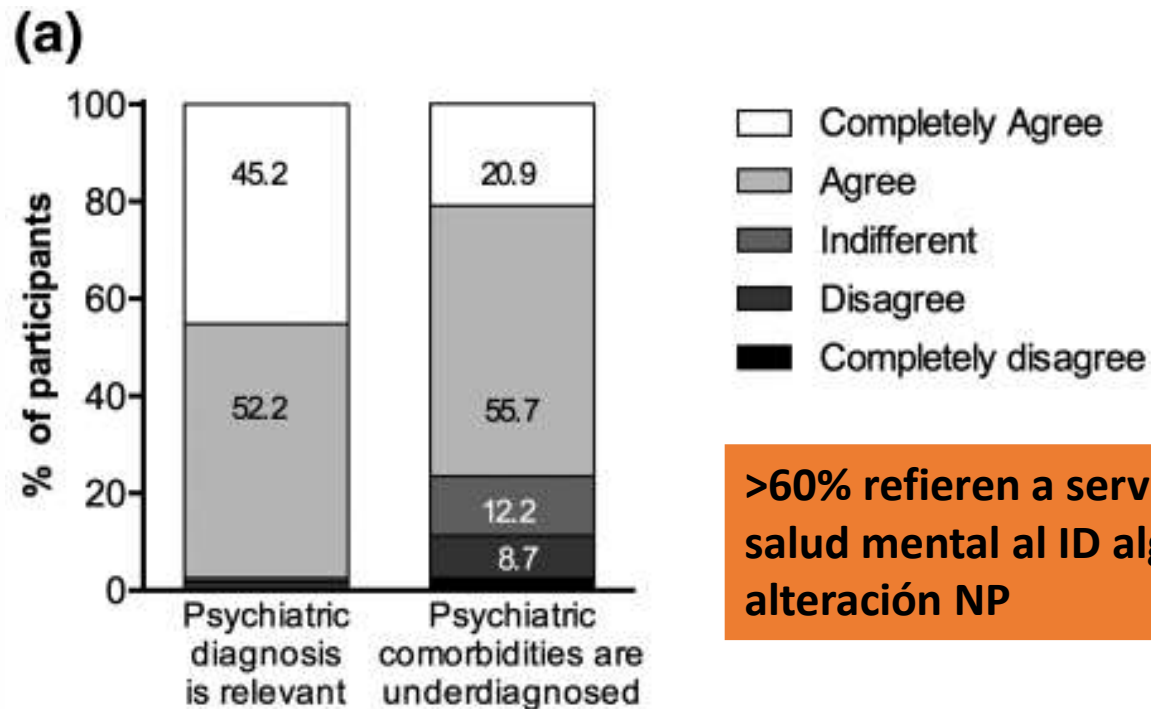
No cambios en cuanto a depresión con el uso de INSTIs en este estudio



¿Qué opinan los proveedores de salud?

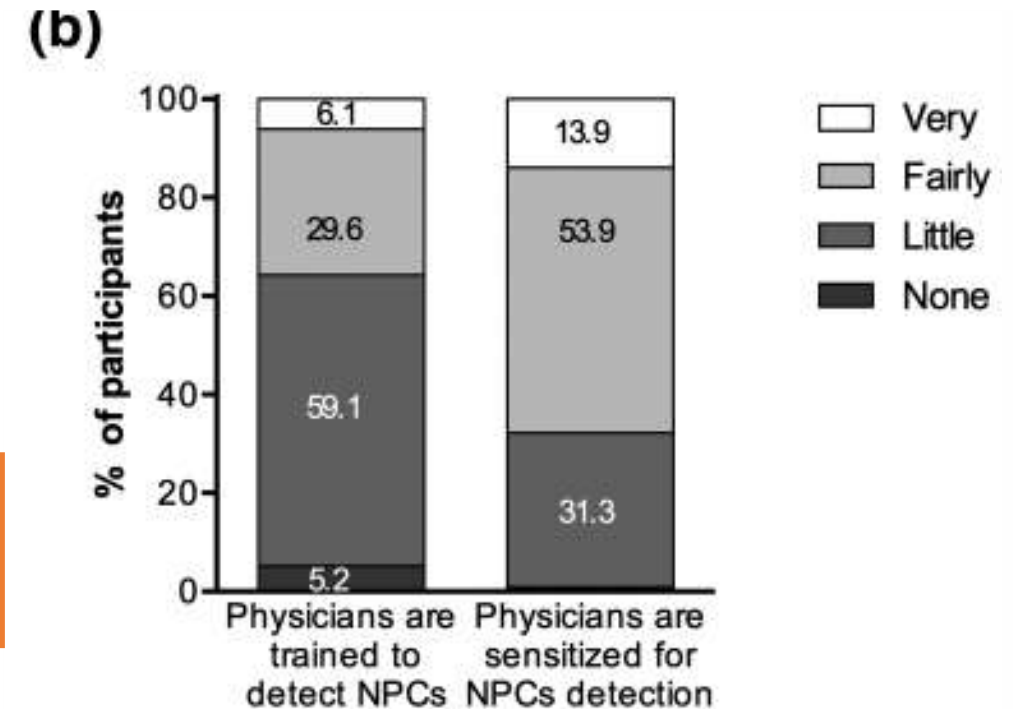
- España:
 - Evaluación de percepciones, conocimientos, aptitudes y actitudes de médic@s tratantes de VIH con respecto al diagnóstico y manejo de complicaciones neuropsiquiátricas en PVV.

Relevancia del dx y subdiagnóstico:



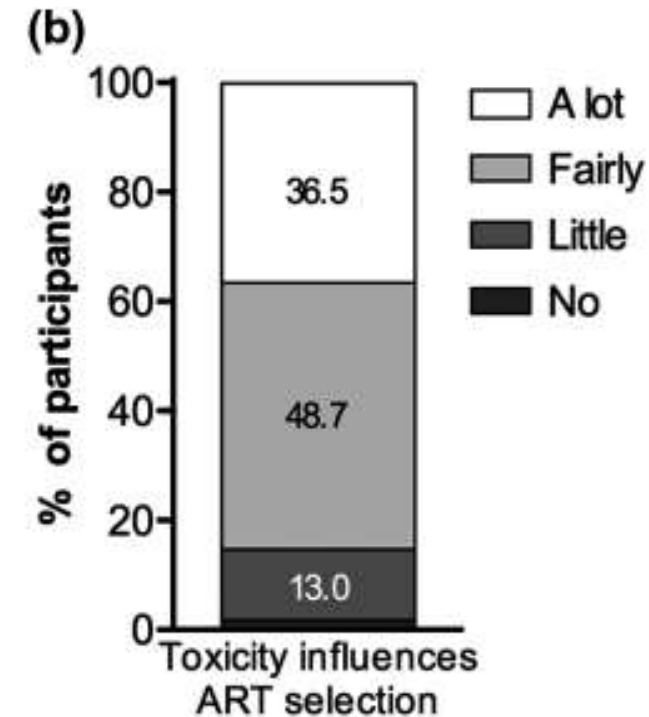
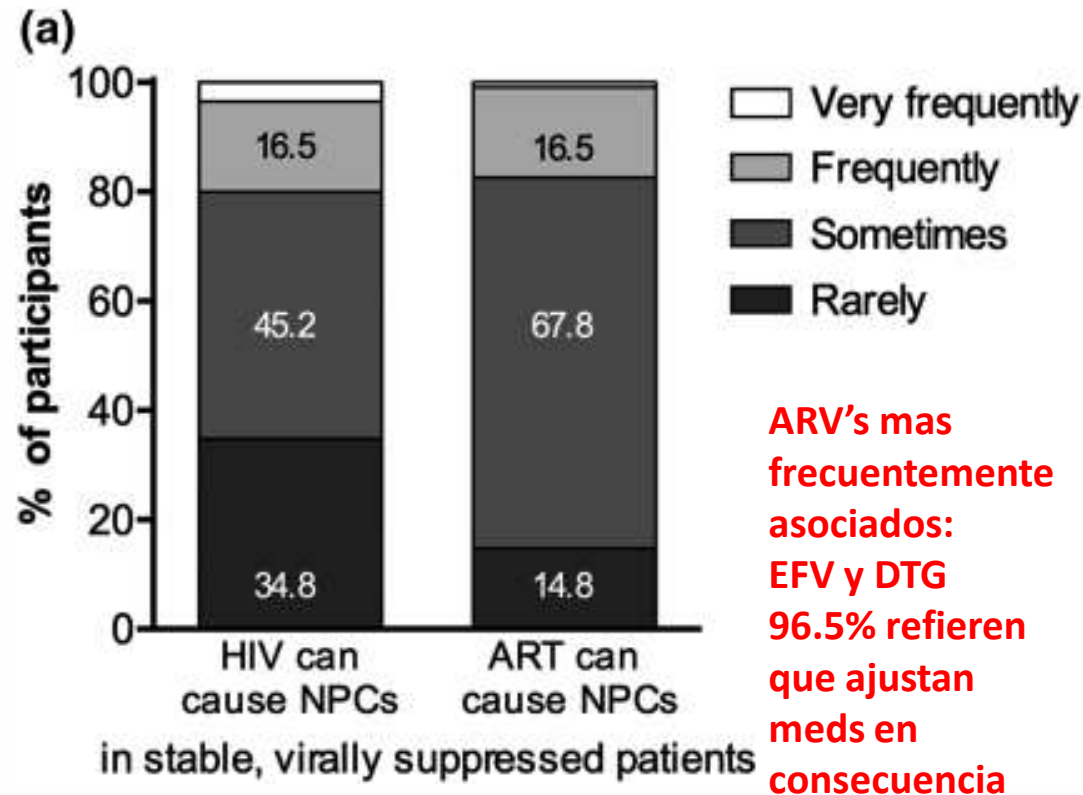
>60% refieren a servicios de salud mental al ID alguna alteración NP

Entrenamiento y sensibilización:



¿Qué opinan los proveedores de salud?

Efecto del VIH y TARV en síntomas NP, toxicidad de ARV's tiene influencia en la selección de tx.



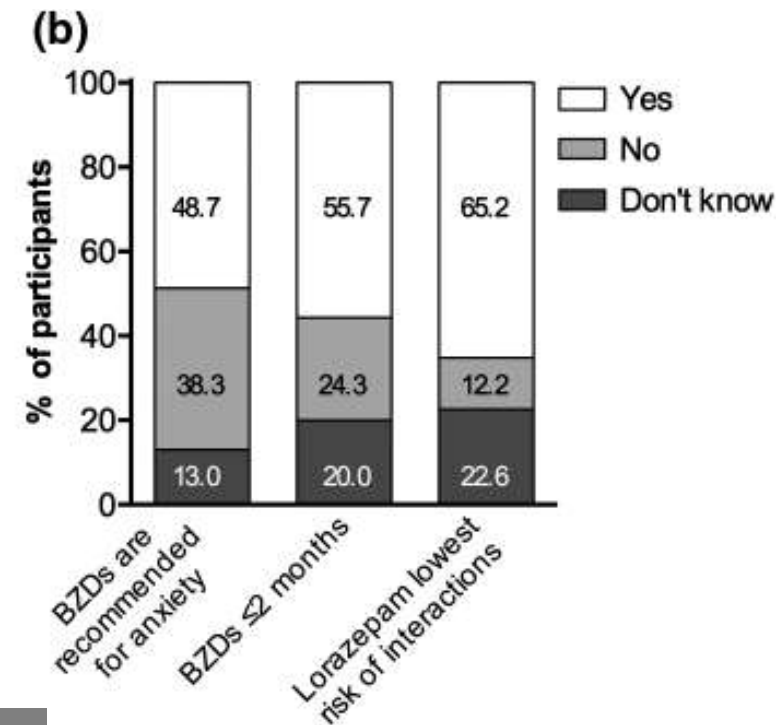
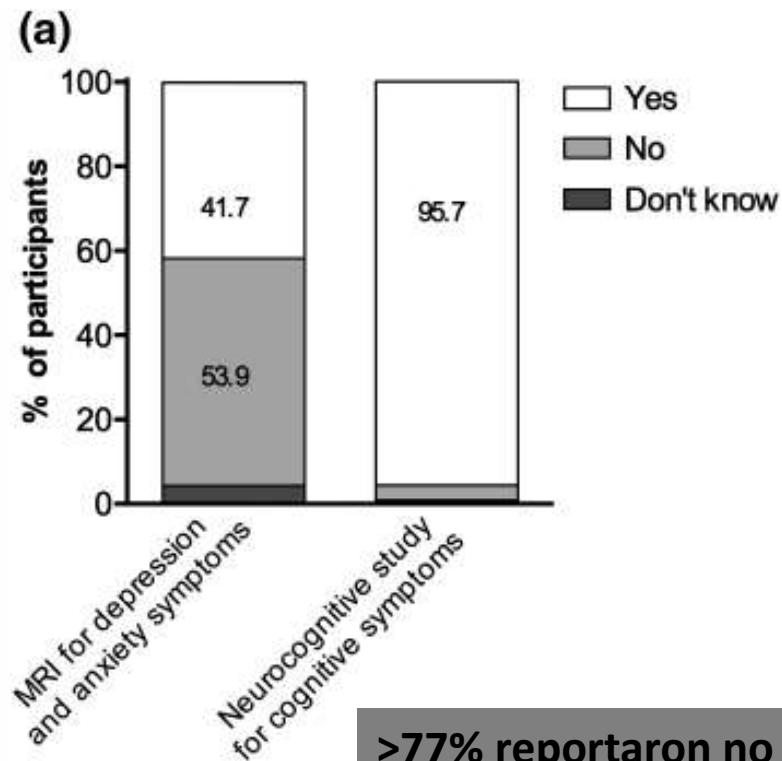
¿Qué opinan los proveedores de salud?

Abordaje de síntomas NP y prescripción de benzodiazepinas:

Personal médico considera que:

- El abordaje de las alt NP es difícil (observado más en médic@s más jóvenes)
- Se tienen herramientas insuficientes para su abordaje
- Deberíamos mejorar la búsqueda de alteraciones NP

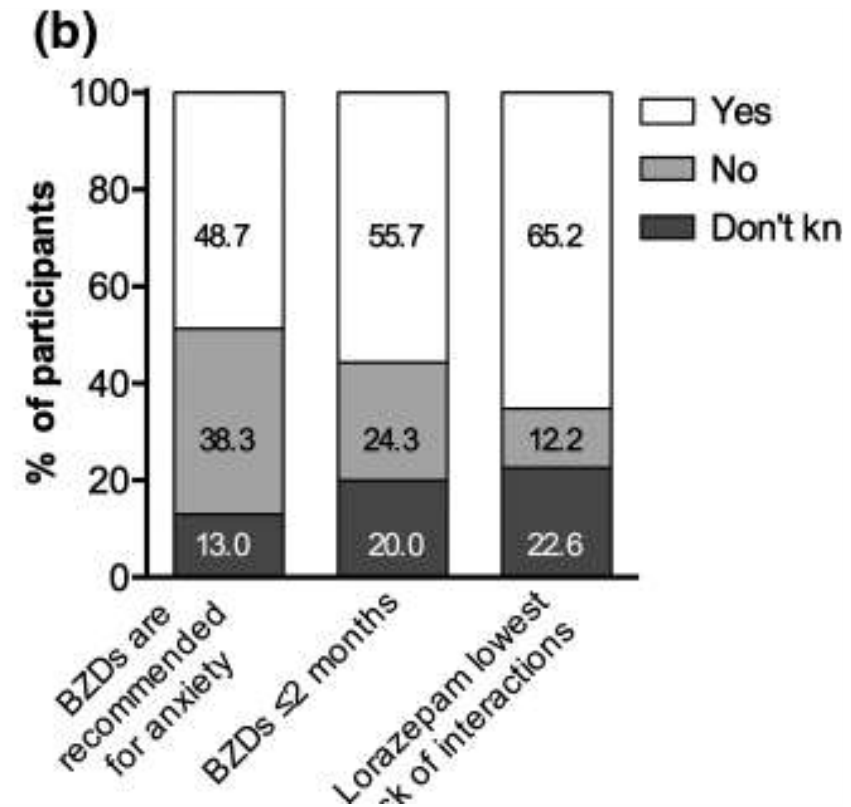
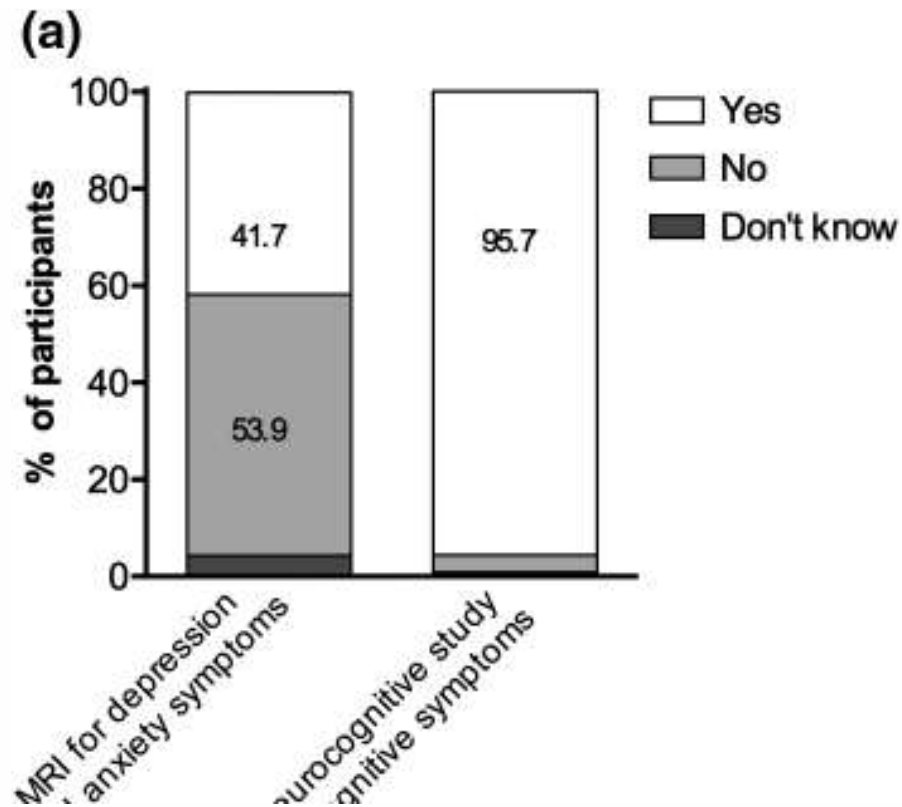
Tiempos limitados de consulta afectan el abordaje de complicaciones NP



>77% reportaron no utilizar cuestionarios para valoración NP de las PVV

¿Qué opinan los proveedores de salud?

Meds antidepresivos/ansiolíticos/ansiedad e insomnio



¿Cómo diagnosticar neurotoxicidad asociada a TARV?

- Diagnóstico primordialmente clínico
- Aparición/empeoramiento de síntomas neurocognitivos tras inicio de TARV, tras la exclusión de otras causas que puedan explicarlos
- ¿Debemos ser reactivos o proactivos?



Proactivos vs Reactivos

- Reactivos:

- Pb contribuya al sub-diagnóstico de las alteraciones NP asociadas a TAR

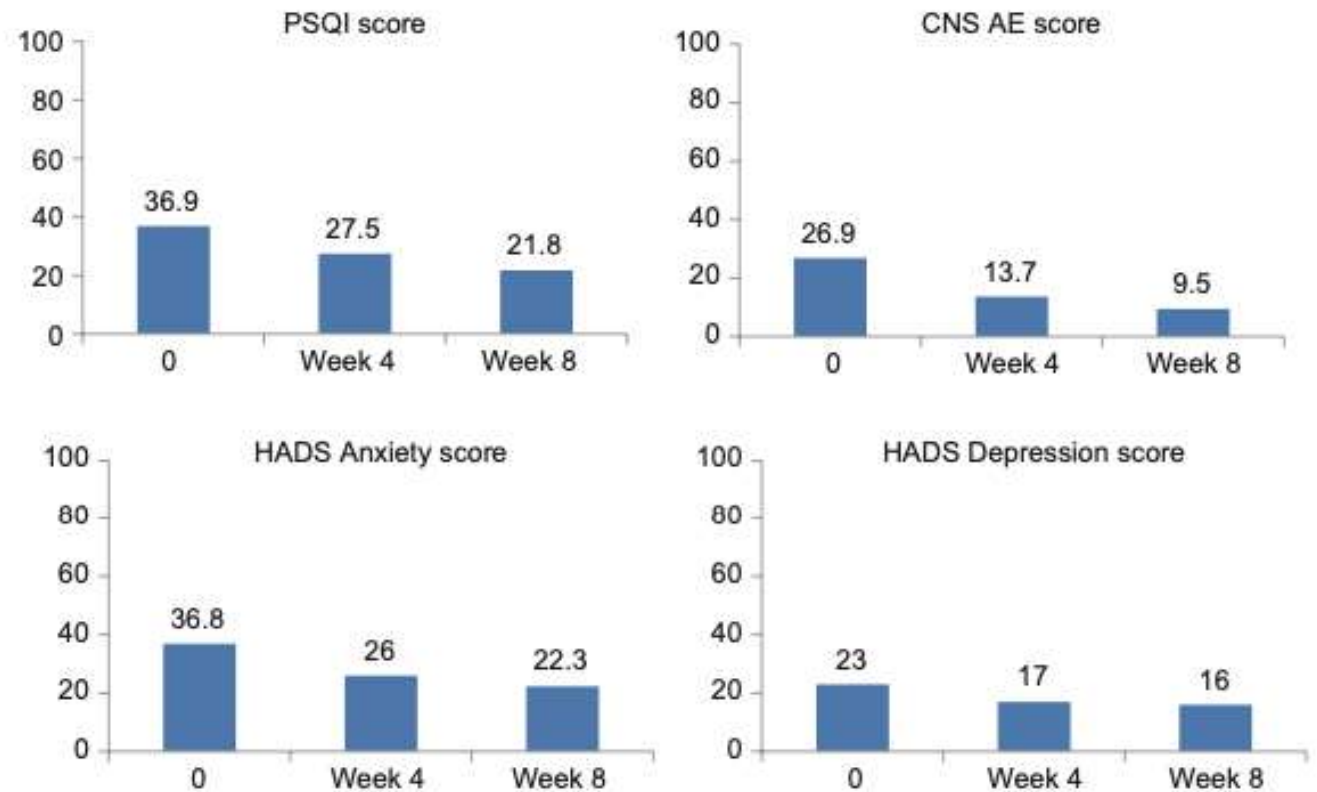
- Proactivos

- Incorporar escalas a las valoraciones clínicas habituales:
 - Cuestionarios auto-aplicados
 - Sueño de Pittsburgh
 - HADS.- Basal-anual o bi-anual
 - Ante escrutinios positivos: MINI



Estudio DETOX

- 732 PVV
- Switch de DTG/3TC/ABC a TAF/FTC/DRV/c
- Mejora significativa en calidad de sueño y puntajes de ansiedad
- Los pacientes NO reportaron EA's mientras indetectables en DTG



Diagnósticos diferenciales

- Causas orgánicas de síntomas depresivos/ansiosos:
 - BH/PFT's/Vit B12/Folatos
 - Neoplasias
- Imagen de SNC:
 - Sospecha de otras causas orgánicas

- No herramientas específicas para evaluar clínicamente la toxicidad por ARV's
- Importante descartar otras causas e identificar temporalidad con respecto a el inicio del tratamiento
- Realizar exploración física completa

¿Qué recomiendan las guías en presencia de neurotoxicidad?

- Retiro del fármaco asociado a neurotoxicidad:
 - Mejoría de entre 50 y 89% en el caso de retiro de EFV y ABC/3TC/DTG
- Re-evaluación posterior al retiro del fármaco de la sintomatología en cuestión
- Evaluar continuar con el esquema nuevo, o regresar al anterior en caso de no mejoría
- Prevenir/evitar la exposición a fármacos con mayor potencial NP en pacientes con hx de trastornos NP basales

Uso de ARV's como manejo de HAND

- Estudio con RAL: suspendido por falta de reclutamiento

- MVC: Mejoría en desempeño neurocognitivo
 - Aparentemente debido a reducción de VIH en monocitos

Mensajes finales

- Numerosas vías a través de las cuales los ARV's producen toxicidad NP
- Principalmente, mediada por toxicidad mitocondrial
- EFV y DTG, los fármacos más frecuentemente asociados a efectos adversos NP que conllevan a discontinuación
- DTG=BIC ¿?
- Importante indagar sobre estos efectos en PVV indetectables
- Diagnóstico clínico.- uso de escalas periódicas
- Descontinuación del fármaco como parte del manejo con resolución de síntomas

Gracias!

aliciapina@yahoo.co.uk