

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen  
Volume **22**

Número  
Number **4**

Octubre-Diciembre  
October-December **2002**

*Artículo:*

## Tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

# Tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA

MA. EUGENIA NANDÍ LOZANO,\* CARLOS ÁVILA-FIGUEROA\*\*

## RESUMEN

El tratamiento de los pacientes pediátricos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado enormemente en los últimos años. La terapia antirretroviral que incluye un inhibidor de proteasa ha resultado en beneficios virológicos, inmunológicos y clínicos como la disminución en la concentración viral plasmática, el aumento en el conteo de linfocitos CD4, la ganancia de peso, disminución de la incidencia de infecciones oportunistas, de hospitalizaciones relacionadas a la propia enfermedad, la reducción de la hepatosplenomegalia, linfadenopatía y mejoría en la encefalopatía asociada a VIH, son comúnmente observados con el tratamiento.<sup>1,2</sup>

A pesar del uso de terapia triple que incluye un inhibidor de proteasa (terapia antirretroviral altamente activa, TARAA), hay un número de pacientes con falla virológica causada por la resistencia viral y a la aparición de cepas mutantes.<sup>3</sup> La inmadurez del sistema inmune, las diferencias en farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos antirretrovirales y los problemas concernientes a la adherencia al tratamiento, complica los resultados en los niños en comparación a los pacientes adultos.<sup>4</sup> Para los pacientes que han fallado a una terapia antirretroviral triple con inhibidores de proteasa, aunque la experiencia es muy limitada, las guías de terapia antirretroviral recomiendan regímenes que contienen doble inhibidor de proteasa o que combinan un inhibidor de proteasa más un análogo no nucleósido como alternativa de tratamiento.<sup>5</sup> Actualmente, las estrategias terapéuticas se deben enfocar al inicio temprano de una terapia capaz de suprimir al máximo la replicación viral, reducir el desarrollo de resistencia y preservar la función inmune.

**Palabras clave:** terapia antirretroviral, VIH en niños.

## ABSTRACT

Treatment of pediatric patients VIH infected, has changed dramatically during the past years. The inclusion of protease inhibitors has resulted in benefits in virologic, immunologic and clinical effects such as reducing viral plasmatic concentration, increasing of CD4 count and weight as well as decreasing of opportunistic infections, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy, also there is a reduction of encephalopathy due to VIH and a decrease in the number of hospital admissions.

Even with the use of combined triple therapy, also named Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), there is a number of patients with failure to treatment caused by viral resistance or appearance of mutant strains. Immaturity of immune system, differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics and adherence to treatment makes difficult to evaluate results of treatment in children as compared to adults. For patients who failed to HAART therapy, the guidelines for antiretroviral therapy recommend treatment with two protease inhibitors or a protease inhibitor plus a nucleoside analogue. Strategies of treatment must be focused to early starting of therapy in order to reduce viral replication and development of resistance as well as maintaining the immune function.

**Key words:** antiretroviral therapy in children.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños causa una enfermedad de espectro y curso clínico variado. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) representa la etapa más severa y letal del espectro clínico.<sup>6</sup> Las expectativas de los pacientes tratados han cambiado mucho desde finales de 1995, por una serie de factores. Se dispone de un cono-

\* Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital del Niño Morelense, Cuernavaca Morelos.

\*\* Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México.

Correspondencia: Dr. Carlos Ávila-Figueroa. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud. Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, CP 06720, México DF.

Correo electrónico: carlosavilaf@usa.net y cavila@ssa.gob.mx

cimiento mucho más amplio de cómo se comporta el VIH, y hay tres clases de medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por VIH, éstos son: análogos de nucleósido de la transcriptasa reversa, inhibidores de proteasa y análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa.

Estos potentes fármacos constituyen la terapia actual, donde el estándar de oro o esquemas TARAA (terapia antirretroviral altamente activa), está constituido de un inhibidor de proteasa o un análogo no nucleósido más dos análogos nucleósidos. Todos los medicamentos anti-VIH o antirretrovirales aprobados intentan detener la replicación del virus dentro de las células inhibiendo la transcriptasa inversa o la proteasa del VIH. A pesar del esfuerzo realizado en el ámbito internacional, su tratamiento aún no es satisfactorio y la gran mayoría de los pacientes infectados por el virus, finalmente mueren por la enfermedad relacionada al VIH.<sup>7,8</sup> Disponer de una vacuna, desde luego, sería lo ideal para evitar la infección por el VIH e impedir el SIDA.

#### TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

**Análogos nucleósidos.** Los análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa, para explicar su acción, se podría decir que para la construcción del ADN del VIH cuando la transcriptasa inversa trata de añadirlos a una cadena en desarrollo del ADN del virus, los fármacos impiden que se complete la cadena. En este grupo se encuentra el primer fármaco anti-VIH, zidovudina (AZT), que se empezó a usar en 1987. Aprobado para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de la infección por VIH, ha venido a conformar una piedra angular en el tratamiento antiviral. La zidovudina presenta selectividad hacia las células infectadas por el virus VIH, a través del trifosfato de zidovudina (AZTTP) con la transcriptasa inversa. Actualmente otros análogos nucleósidos han sido aprobados y, hasta hace poco éstos eran la única clase de antivirales utilizados para el manejo de la enfermedad por VIH. Stavudina (d4T), lamivudina (3TC) y abacavir han sido empleados en ensayos clínicos con gran eficacia. Emtricitabine es un nuevo análogo nucleósido seguro y efectivo similar a lamivudina. Re-

cientemente se están empleando análogos nucleósidos con vida media prolongada que permite dosificarlos cada 24 horas, tal es el caso de tenofovir y de didanosina.<sup>9</sup> Los análogos nucleósidos aprobados por la FDA son zidovudina (AZT), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC), stavudina (d4T), y abacavir (ABC). Todas excepto zalcitabina están disponibles en formulación líquida. Actualmente existen presentaciones de combinación doble (AZT más 3TC) y la presentación de combinación triple (AZT más 3TC más ABC). Estas dos últimas presentaciones son recomendadas para adultos y adolescentes, no para pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.<sup>9</sup>

Los principales efectos colaterales de los análogos nucleósidos son: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, neuropatía periférica, pancreatitis, elevación de enzimas hepáticas (cuadro 1).

**Inhibidores de proteasa.** Los inhibidores de la proteasa (IP) bloquean el sitio catalítico activo de la proteasa del VIH, impidiendo que se libere de las proteínas recién formadas del VIH. La proteasa del VIH codificada en la región 5' terminal del gen pol, se expresa como parte de una poliproteína gag-pol, la proteína tiene 99 aminoácidos homodímeros, esta proteína tiene actividad de aspartil proteasa. La ruptura de la poliproteína gag produce 3 grandes proteínas (p24, p17 y p7) que contribuyen a que el virión se empaquete y 3 proteínas pequeñas (p6, p2 y p1) con función desconocida. Los sitios de ruptura son secuencias de fenilalanina-prolina o tirosina-prolina. El mecanismo de acción de los inhibidores de proteasa, se debe a que siendo análogos de las secuencias fenilalanina-prolina, evitan la ruptura de las poliproteínas gag-pol, dando la principal acción antiviral de estos fármacos y previniendo oleadas subsiguientes de virus infectantes.

La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado el uso de 6 inhibidores de proteasa para el tratamiento de pacientes con infección por VIH: mesilato de saquinavir, el ritonavir, el sulfato de indinavir, el mesilato de nelfinavir, el amprenavir<sup>10-13</sup> y la reciente combinación lopinavir más ritonavir. En la actualidad, existen únicamente cuatro inhibidores de la proteasa aprobados para el tratamiento del HIV en pacientes pediátricos: ritonavir, nelfinavir, saquinavir, lopinavir más ritonavir.

Los principales efectos colaterales de los IP son: elevación de las aminotransferasas, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, distribución centrípeta de la grasa con giba de búfalo, síndrome cushinoide, y en pacientes hemofílicos se han reportado sangrados.

**Análogos no nucleósidos.** Los análogos no nucleósidos difieren en estructura de los análogos nucleósidos; sin embargo, comparten un blanco común, la transcriptasa reversa del VIH. Esta enzima viral es esencial para la transcripción del RNA al DNA. Los análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa, interfieren con la actividad transcripcional de esta enzima uniéndose directamente a ella, pero no al sitio de unión del nucleósido. En contraste los análogos nucleósidos compiten con el nucleósido celular en el sitio catalítico y previene la terminación de la transcriptasa reversa. A pesar de su unión al mismo sitio en la transcriptasa reversa del VIH, los análogos no nucleósidos son estructuralmente diferentes unos de otros y podrían tener diferencias farmacocinéticas sustanciales en las proteínas de unión y su perfil metabólico. En general, los análogos no nucleósidos no han sido afectados por los problemas de formulación, como ha sido visto con algunos inhibidores de proteasa y en presentación oral su biodisponibilidad es buena. La penetración tisular de varios agentes en esta clase varía. Estudios *in vitro* han demostrado que la combinación de nucleósidos y no nucleósidos son frecuentemente sinergistas o por lo menos aditiva. Los análogos no nucleósidos se unen solamente a la transcriptasa reversa del virus VIH-1 y difiere de los análogos nucleósidos en que no tienen efecto en el virus VIH-2 o en el sistema enzimático de otros virus de mamíferos. Los efectos adversos más comunes son rash, insomnio, somnolencia, confusión, y hay análogos no nucleósidos que no tienen toxicidad cruzada. Los análogos no nucleósidos aprobados por la FDA son nevirapina, efavirenz y delavirdina.<sup>6</sup>

#### ENSAYOS CLÍNICOS EN NIÑOS

**Terapia antirretroviral con monoterapia.** El tratamiento con análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, utilizados como monoterapia en niños sintomáticos se asoció con mejoría en los pará-

metros clínicos, virológicos, en neurodesarrollo, y en la disminución del antígeno p24 en LCR.<sup>14-20</sup> Sin embargo, los efectos benéficos de la monoterapia con zidovudina y didanosina fueron limitados debido al surgimiento de virus resistente en períodos breves de tratamiento.<sup>21,22</sup> Esto era un marcador de la progresión de la enfermedad, trayendo como consecuencia una disminución de la cuenta de células CD4 y pobre incremento ponderal.<sup>22</sup>

En niños el incremento observado de los linfocitos CD4 fue transitorio y de escasa magnitud, como se observó en ensayos con zidovudina, donde el incremento fue de 13 células en 12 semanas,<sup>16</sup> con lamivudina se observó una elevación de 16 células en un periodo de 6 meses,<sup>23</sup> en algunos ensayos como el de McKinney se observó un incremento inicial de 44 células en 12 semanas con una posterior disminución de 12 células sobre valores basales a las 24 semanas.<sup>14</sup> En un ensayo realizado por Kline en 1997 donde comparó zidovudina vs estavudina, observó disminución de células CD4 en ambos grupos, en menor grado en el grupo de estavudina.<sup>24</sup> En otro estudio realizado por el mismo autor donde evaluaron estavudina sola, el incremento fue de 10 células en 12 semanas.<sup>25</sup> Estudios con monoterapia reportaron reducción de la carga viral transitoria y de baja magnitud de 0.68 a 0.42 Log<sub>10</sub> en 6 meses.<sup>23</sup> Algunos estudios observaron que los niños que recibieron monoterapia con zidovudina y que tenían virus resistentes desarrollados antes o durante la terapia, mostraron mayor deterioro clínico comparado con aquellos que tenían virus sensibles.<sup>26</sup> Aunque hubo pocos estudios, es interesante mencionar que se observó mejor respuesta con el uso de monoterapia con didanosina comparado con zidovudina.<sup>27</sup>

Mc Sherry y cols. observaron que entre los niños que recibieron profilaxis con zidovudina y un grupo control, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes que se comportaron como progresores rápidos en el tiempo de inicio de transmisión del VIH y grado de replicación viral. Además, no se observó desarrollo de resistencia viral contra la zidovudina en los niños que recibieron profilaxis por 6 semanas para evitar la transmisión perinatal.<sup>28</sup> La sobrevida a 24 y 48 semanas en los pacientes con monoterapia fue de 0.89 y 0.79.<sup>14</sup>

Desde los primeros ensayos se observaron efectos colaterales con el uso de zidovudina, siendo la anemia uno de los principales. Pizzo y cols. observaron anemia con hemoglobina menor a 8 gramos en el 66% de los niños sometidos a monoterapia con AZT (cuadro 2).<sup>15</sup>

**Terapia antirretroviral doble con análogos de nucleósidos.** Con la llegada de otros análogos nucleósidos se inicia la etapa de terapia combinada con dos análogos nucleósidos. Varios estudios en niños y adultos demostraron la superioridad de la combinación de

**Cuadro 1.** Efectos secundarios de los agentes antirretrovirales usados en el tratamiento de infección por VIH.

<b>Análogos de nucleósidos</b>			
Didanosina (ddl)	Frecuentes (leves) Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Regularmente frecuentes (mod) Neuropatía periférica (relacionada a dosis), hiperuricemia	Raro (Severos) Pancreatitis, despigmentación de retina, elevación de enzimas hepáticas
Lamivudina (3TC)	Cefalea, fatiga, náusea, diarrea, erupción dérmica, dolor abdominal	Pancreatitis (en niños con enfermedad avanzada), neuropatía periférica, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas	
Estavudina (d4T)	Cefalea, dolor abdominal, erupción dérmica		Elevación de enzimas hepáticas
Zalcitabina (ddC)	Cefalea, dolor abdominal, astenia		Neuropatía periférica, pancreatitis, toxicidad hepática, úlceras orales, úlceras de esófago, erupción dérmica, neutropenia, anemia y trombocitopenia
Zidovudina (AZT)	Anemia, trombocitopenia, granulocitopenia, cefalea	Miopatía, miosis, hiperamilasemia, elevación de transaminasas	
<b>Análogos no nucleósidos</b>			
Delavirdine	Cefalea, fatiga, dolor abdominal, erupción dérmica (puede ser severa)		
Nevirapina	Erupción dérmica (puede ser severa), efecto sedante, diarrea, cefalea, náuseas	Elevación de enzimas hepáticas, rara vez hepatitis, trombocitopenia	
Efavirenz	Erupción dérmica (puede ser severa), elevación de enzimas hepáticas, mareos, insomnio, somnolencia, confusión y elevación de colesterol		
<b>Inhibidores de proteasa</b>			
Ritonavir	Náusea, vómito, diarrea, cefalea, dolor abdominal, anorexia	Parestesias, elevación de enzimas hepáticas	Sangrado espontáneo, pancreatitis, elevación de triglicéridos, colesterol, hiperglucemía, cetoacidosis, diabetes, hepatitis
Nelfinavir	Diarrea	Astenia, dolor abdominal, erupción dérmica, exacerbación de la enfermedad hepática crónica	Episodios espontáneos de sangrado en hemofílicos, hiperglucemía, cetoacidosis, diabetes y anemia hemolítica
Saquinavir	Diarrea, dolor abdominal, cefalea, náusea, parestesia, erupción dérmica	Exacerbación de enfermedad hepática crónica	Sangrado espontáneo en hemofílicos, hiperglucemía, cetoacidosis, diabetes
Indinavir	Náusea, dolor abdominal, cefalea, sabor metálico, mareos, hiperbilirrubinemia	Nefrolitiasis y exacerbación de enfermedad hepática crónica	Sangrado espontáneo en hemofílicos, hiperglucemía, cetoacidosis, diabetes y anemia hemolítica

**Cuadro 2.** Ensayos clínicos en niños utilizando diferentes esquemas.

Año	Autor	Esquema	Duración	Cambios en Carga viral	Cambios en CD4+	Referencia
1988-89	McKinney RE	Zidovudina	24 semanas	Disminución Agp24 78%	Disminución de 12 células	N Engl J Med 1991;324:1018
1989	Butter KM	Didanosina	24 semanas	Disminución Agp24 72%	Aumentó de 0.218 a 0.327 X109 X Lt	N Engl J Med 1991;324:137-44.
1991-93	Englund JA	Zidovudina-Didanosina	23 meses	Disminución Agp24 40%	Aumentó 76% respecto al basal	N engl J Med 1997;336:1704
1991-93	Englund JA	Zidovudina	23 meses	Disminución Agp24 40%	Aumentó 70% respecto al basal	N engl J Med 1997;336:1704
1991-93	Englund JA	Didanosina	23 meses	Disminución Agp24 40%	Aumentó 80% respecto al basal	N engl J Med 1997;336:1704
1992-93	Kline MW	Stavudina	37 semanas	Disminución Agp24 31%	Aumentó 10 células	Pediatrics 1995;96:247
1994-95	Kline MW	Zidovudina	6 meses	No evaluado	Descenso	Pediatrics 1998;101:214
1994-95	Kline MW	estavudina	6 meses	No evaluado	Sin cambio	Pediatrics 1998;101:214-
1995	Kline MW	Stavudina, Didanosina	24 semanas	Disminución 0.30 Log 10	Aumentó sólo en pacientes con CD4>50 células	Pediatrics 1996;97:886-890
1995-97	McKinney	Zidovudina-Lamivudina	48 semanas	Disminuyó 0.8 Log10	Aumentó 72 células	J Pediatr 1998;133:500
1995-97	McKinney	Didanosina	48 semanas	Disminuyó 0.28 Log10	Aumentó 3 células	J Pediatr 1998;133:500
1995-96	Mueller BU	Indinavir, Zidovudina, Lamivudina	28 semanas	Disminución 0.7 Log10	Aumentó 37 células	Pediatrics 1998;102:101-109
1996	Lewis LL	Lamivudina	6 meses	0.68	Aumentó 16 células	J Infect Dis 1996;174:16
1996-97	Kline MW	Indinavir, Estavudina, Didanosina	6 meses	0.68	Aumentó 16 células	J Ped 1998;132:543-6
1997	Solder B	Zidovudina-Didanosina	8 meses	Aumentó 0.23 Log10	Sin cambio	J Pediatr 1997;130:293
1997	Solder B	Zidovudina-Lamivudina	8 meses	Disminución 0.6 Log10	Aumentó 50% respecto al basal	J Pediatr 1997;130:293
1997	Vigano A.	Indinavir, Estavudina, Lamivudina	18 meses	Disminuyó 1.3-1.6Log10	Aumentó 265 células	J Ped 1999;135:675-82
1997-98	Starr	Nelfinavir, Efavirenz, más dos nucleósidos	48 semanas	Disminuyó 3 Log10	Aumentó 74 células	N Engl J Med 1999; 341:1874-81
1997-98	Van Rossum	Indinavir, Zidovudina, Lamivudina	6 meses	Disminuyó 2.78 Log10	Aumentó 106% referente al basal	J Ped 2000;136:780-8.
	Luzuriaga K	Nevirapine, Zidovudina, Didanosina	6 meses	Disminución 0.5 Log10	Aumentó mínimo	N Engl J Med 1997; 336:1343-9
1998-99	Morales A	Estavudina-Didanosina-HU	48 semanas	1 Log10	Aumentó 119 células CD4	35th Annual Meeting Of IDSA, 1998 Denver Colorado
1998-99	Morales A	Ritonavir-AZT-3TC	48 semanas	2 Log 10	Aumentó 243 células CD4	35th Annual Meeting Of IDSA, 1998 Denver Colorado
1999	Hoffman	Ritonavir-saquinavir más dos nucleósidos	6 meses	Disminución 1.4 Log10	Aumentó 42 células	Ped Infect Dis J 2000;19:47-51
1999	Hoffman	Nelfinavir-Saquinavir más dos nucleósidos	6 meses	Disminución 0.2 Log10	Disminuyó 19 células	Ped Infect Dis J 2000;19:47-51

Año	Autor	Esquema	Duración	Cambios en Carga viral	Cambios en CD4+	Referencia
1999	Jonson M.	Lopinavir-Ritonavir, d4T, 3TC	48 semanas	93% de los pacientes con <400 copias/mL	Aumentó 207 células	5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK. October 22-26,2000.
1999	Jonson M.	Nelfinavir, d4T, 3TC	48 semanas	82% de los pacientes con < 400 copias/mL	Aumentó 195 células	5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK. October 22-26,2000.
1999	Cahn P	Lopinavir-Ritonavir, d4T, 3TC	48 semanas	Disminuyó 2.21 Log10	Aumentó 404 células pac. vírgenes	5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK. October 22-26,2000.
2000	Kline MW	Saquinavir, Nelfinavir, más dos nucleósidos	48 semanas	Disminuyó 2.58 Log10	Aumentó 154 células	Ped Infect Dis J 2001;20:666-71
2000	Kline MW	Saquinavir, Nelfinavir, más dos nucleósidos	72 semanas	Disminuyó 2.12 Log10	Aumentó 292 células	Ped Infect Dis J 2001;20:666-71
2000-2001	Nandí LE	Nelfinavir, Efavirenz , Stavudina, Didanosina	12 meses	Disminuyó 2.3 Log10	Aumentó 518 células	XIV International AIDS Conference. Barcelona España, 7-12 July 2002
2000-2001	Nandí LE	Ritonavir, Saquinavir, Estavudina, Didanosina	12 meses	Disminuyó 2.8 Log10	Aumentó 239 células	XIV International AIDS Conference. Barcelona España, 7-12 July 2002

dos análogos de nucleósidos sobre la monoterapia.<sup>14,15,20,23-25,27,29,30-33</sup>

Estudios en niños en donde combinaron zidovudina más didanosina demostraron que fue mejor que la monoterapia con zidovudina, pero similar a la didanosina.<sup>27</sup> Es interesante saber que no se demostró superioridad de la doble terapia de análogos de nucleósidos sobre la monoterapia con didanosina.<sup>27,29</sup> Solder y cols. en un pequeño grupo (n = 11) evaluaron la combinación zidovudina más lamivudina vs zidovudina más didanosina y tuvieron una eficacia similar en un seguimiento de 8 meses.<sup>34</sup> Los beneficios clínicos de la doble terapia fueron evidentes, una disminución de la carga viral de 0.6 Log<sub>10</sub> asociado a reducción de la progresión del SIDA.<sup>34</sup> Bakhshi y cols. al comparar terapias con zidovudina vs zidovudina más zalcitabina observaron una disminución de la cuenta de linfocitos CD4 al año de seguimiento de 25% y 13% respectivamente y una mortalidad anual del 10% y 4%.<sup>35</sup> McKinney y cols. demostraron la superioridad de la combinación de zidovudina más lamivudina sobre didanosina como monoterapia, en este estudio la carga

viral disminuyó 0.7 Log<sub>10</sub> vs 0.6 Log<sub>10</sub> y el incremento de 72 células CD4 a 48 semanas.<sup>36</sup>

**Terapia antirretroviral triple con análogos de nucleósidos.** La combinación de tres nucleósidos como zidovudina, lamivudina más abacavir, en niños previamente tratados con antirretrovirales mostró muy leve supresión de la carga viral, solamente 20% de 102 niños tratados tuvieron carga viral < 400 copias/mL después de 48 semanas de tratamiento.<sup>37</sup>

**Terapia antirretroviral triple con inhibidores de proteasa.** La incorporación de inhibidores de proteasa en regímenes antirretrovirales combinados ha resultado en un destacado descenso de la morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por HIV. En los años 1997 y 1998 la mortalidad fue de 1%, comparado al 5% en 1995 y 1996.<sup>38,39</sup> Los regímenes combinados que incluyen un inhibidor de la proteasa han llevado a la supresión profunda y sostenida del virus.<sup>40,41</sup> Los beneficios incluyen una disminución de la mortalidad y mejora en el crecimiento, mejora en la función inmune y una marcada reducción en la incidencia de complicaciones infeccio-

sas.<sup>42,43</sup> En ensayos en niños donde se administra terapia combinada con inhibidor de proteasa en pacientes previamente expuestos a análogos de nucleósidos se logra supresión viral a menos de 400 copias/mL en el 27% al 78%, con fallas subsecuentes en el 20 y 44%.<sup>44,45</sup> En contraste de los adultos, donde se observa supresión viral en el 43 al 75%.<sup>46</sup> La supresión viral en niños vírgenes al tratamiento varía entre el 80 y el 87%. En el estudio de Vigano y cols. llama la atención la elevada proporción de niños que después de 18 meses de seguimiento (87%) tenían menos de 400 copias/mL.<sup>47</sup> La reducción de la carga viral después de 6 a 9 meses de tratamiento con un IP y dos análogos de nucleósidos varía de 1.3 Log<sub>10</sub> a 1.94 Log<sub>10</sub> y el incremento de linfocitos CD4 varía de 206 a 494 células/mm<sup>3</sup>.<sup>48</sup> Es importante mencionar que se observa una supresión viral mayor en pacientes no expuestos previamente a ARV con disminución de carga viral de 1.9 a 2.96 Log<sub>10</sub>,<sup>4</sup> estos datos sugieren que lograr la supresión viral en niños es más difícil y pueden requerirse esquemas ARV más agresivos que en adultos, en parte debido a que sus cargas virales basales son más elevadas y éstas parecen descender más lentamente una vez iniciado el tratamiento ARV.

**Terapia antirretroviral triple con análogos no nucleósidos.** La reducción de la carga viral ha sido documentada en niños que han recibido nevirapine sola o en combinación con zidovudina.<sup>49</sup> En un estudio realizado por Luzuriaga y cols. evaluaron la combinación de zidovudina, didanosina, y nevirapine en ocho niños de dos a 16 meses de edad que tenían carga viral basal desde 41,000 copias/mL hasta 1.5 millones de copias/mL y de 18% hasta 58% de CD4 basales. Después de 24 semanas de tratamiento encontraron reducción de carga viral de 0.5 Log<sub>10</sub> referente al basal, solamente dos pacientes tuvieron carga viral menor a 400 copias/mL. El porcentaje de CD4 incrementó levemente durante el periodo de estudio.<sup>50</sup>

**Terapia antirretroviral cuádruple.** Con la administración prolongada de terapia triple con un inhibidor de proteasa (IP) hay un creciente número de virus emergentes resistentes, por lo que en casos de falla se recomienda el uso de doble inhibidor de proteasa combinados con análogos de nucleósidos.<sup>51</sup> Estudios piloto en niños donde usaron terapias triples basadas en un inhibidor de proteasas como indinavir y ritonavir

permitionaron observar eficacia con este tratamiento pero también efectos colaterales, semejantes a los observados en adultos.

En un estudio Hoffman y cols. compararon dos esquemas con cuatro antirretrovirales, un brazo compuesto por ritonavir, saquinavir y otro por nelfinavir, saquinavir, ambos combinados con dos análogos nucleósidos en niños previamente expuestos; en este estudio hubo una mejor respuesta a la combinación formada por ritonavir, saquinavir, en donde se observó una reducción de la carga viral de 1.4 Log<sub>10</sub> a 6 meses de tratamiento mientras que con el grupo de nelfinavir, saquinavir la reducción fue de 0.2 Log<sub>10</sub>. La cuenta de células CD4 incrementó en 42 células (7%) en el grupo de ritonavir más saquinavir, mientras que el otro grupo hubo una disminución de 19 células (3%) después de 6 meses de seguimiento.<sup>52</sup> Es posible que la pobre respuesta a cuatro antirretrovirales (ARV) en este estudio se deba a que estos pacientes expuestos a ARV probablemente habían desarrollado virus resistentes.

Starr y cols. reportaron un estudio donde se utilizó la terapia cuádruple, con un inhibidor de proteasa (nelfinavir), un análogo no nucleótido (efavirenz), y dos análogos nucleótidos de la transcriptasa reversa, éste fue realizado en 18 centros con niños de 3 a 16 años, con exposición previa a tratamiento antirretroviral, que tenían un promedio de 699 células CD4 basales y carga viral de 10,000 copias/mL (4 Log<sub>10</sub>). Despues de 48 semanas de tratamiento 80% de los niños tuvieron carga viral no detectable (menos de 400 copias/mL) y 63% tuvo menos de 50 copias/mL, con una reducción de la carga viral de 3 logaritmos. El porcentaje de linfocitos incrementó en un 3% (74 células) a las 48 semanas de tratamiento.<sup>53</sup>

#### LINEAMIENTOS ACTUALES PARA TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS

**Consideraciones generales:** Los problemas asociados con la adherencia al tratamiento son una consideración importante cuando se inicia terapia antirretroviral. La terapia es más efectiva en pacientes vírgenes a tratamiento y en quienes tienen menos resistencia a las cepas virales. La mala adherencia, y el tener niveles subterapéuticos de los medicamentos antirretrovirales

rales, particularmente inhibidores de proteasa, puede permitir el desarrollo de resistencia y por consiguiente falla virológica. La participación de las personas que cuidan a los niños, ya sean los padres o tutores es crucial para darle el medicamento en forma apropiada al niño.<sup>54,55</sup>

**Niños VIH positivos con sintomatología clínica de infección:** La terapia antirretroviral es recomendada para todos los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con síntomas clínicos de infección (categoría A, B o C) o con evidencia de inmunosupresión (categoría immunológica 2 ó 3), sin importar la edad o la carga viral. Los ensayos clínicos en adultos y niños han demostrado que la terapia antirretroviral en pacientes sintomáticos retrasan la progresión de la enfermedad y reduce la mortalidad.<sup>9,27,36</sup>

**Niños VIH positivos menores de 12 meses de edad, asintomáticos:** Idealmente, la terapia antirretroviral debería ser iniciada en todos los niños VIH positivos menores de 12 meses de edad tan pronto como sea establecido el diagnóstico. Estos niños son considerados de alto riesgo para la progresión de la enfermedad y el valor predictivo de los parámetros virológicos e inmunológicos ayudan a identificar niños que tendrán progresión rápida no así en los niños mayores de esta edad. La identificación de infección durante los primeros meses de vida permite al clínico iniciar terapia antirretroviral o intensificar el tratamiento durante la fase primaria de la infección. Los ensayos clínicos que documenten el beneficio terapéutico en este grupo de edad, no están disponibles.<sup>9,56</sup>

**Elección de la terapia inicial:** En base a los datos clínicos, virológicos, e inmunológicos obtenidos de ensayos clínicos en adultos y niños, los tratamientos antirretrovirales se consideran como: fuertemente recomendados, recomendados como una alternativa, ofrecidos en circunstancias especiales y no recomendados.

La terapia antirretroviral agresiva con tres drogas es recomendada en niños como terapia inicial porque provee una mejor oportunidad para preservar la función inmune y retraza la progresión de la enfermedad.<sup>9</sup>

Basados en estudios clínicos los regímenes fuertemente recomendados incluyen en primer lugar un inhibidor de proteasa y dos análogos nucleósidos, y en segundo lugar un análogo no nucleósido más dos aná-

logos nucleósidos. De los regímenes recomendados como una alternativa de terapia inicial incluyen un análogo no nucleósido que incluye nevirapine más dos análogos nucleósidos, o un régimen triple que incluye tres análogos nucleósido como abacavir, AZT y 3TC.<sup>9</sup>

Las metas actuales de la terapia antirretroviral son disminuir al máximo la replicación viral, preferiblemente llegar a niveles no detectables el mayor tiempo posible, preservar o restaurar la función inmune y minimizar la toxicidad de la droga.

## REFERENCIAS

1. Kline MW, Brundage RC, Fletcher CV et al. Combination therapy with saquinavir soft gelatin capsules in children with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J 2001;20:666-71.
2. Wiznia A, Stanley Krogstad, for the PACTG 377 Team. 7<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infection. Sn Franscisco, January 2000 abstract 697.
3. Powderly WG, Landay A, Lederman M. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. JAMA 1998;280:72-77.
4. Van Rossum AMC, Niesters HGM et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: A multicenter study in the Netherlands. J Pediatr 2000;136:780-8.
5. Department of Health and Human Services, panel on Clinical Practices for Treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Document February 4, 2002.
6. American Academy of Pediatrics. HIV Infection. In: Peter G, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL:279.
7. Mofenson LM. Human retroviruses In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RD, Cherry JD. Saunders Co. Fourth edition.1998: 2169-2226.
8. White DO. Retroviridae chapter 35 En Medical Virology. White David. Fourth edition 1996:532-563.
9. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children, National Pediatric and Family HIV resource Center, Health Resources and Services Administration, The National Intitutes of Health. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection December 14, 2001.
10. Steven GD et al. HIV-1 Protease Inhibitors A review for clinicians. JAMA 1997; 277:145-53.
11. Flexner Ch. HIV-protease inhibitors. N Engl J Med 1998;338: 1281-1292.
12. McKinney RE. Antiretroviral therapy: Evaluating the new era in HIV treatment. Advances Ped Infect Dis 1997; 2:297-323.
13. Montaner G, Martin SH, Charles C. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. JAMA 1997;277:1962-69.
14. McKinney RE, Maha MA, Connor EM et al. A multicenter trial of oral zidovudina in children with advanced human immunodeficiency virus disease. N Engl J Med 1991;324:1018-25.
15. Pizzo PA, Eddy J, Fallon J et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. N Engl J Med 1988;319:889-96.

16. McKinney RE, Pizzo PA, Scott GB et al. Safety and tolerance of intermittent intravenous and oral zidovudine therapy in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *J Pediatr* 1990;116:640-7.
17. Blanche S, Caniglia M, Fisher A et al. Zidovudine therapy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85:203-7.
18. Brouwers P, Moss H, Wolters P et al. Effect of continuous infusion zidovudine therapy on neuropsychologic functioning in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990;117:980-5.
19. McKinney RE. Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38:133-51.
20. Butler K, Husson R, Balis F. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:137-44.
21. Larder BA, Darby G, Richman BB. HIV reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-4.
22. Ogino MT, Dankner WM, Spector SA. Development and significance of zidovudine resistance in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatrics* 1993;123:1-8.
23. Lewis LL, Venzon D, Church J et al. Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: A phase I/II study. *J Infect Dis* 1996;174:16-25.
24. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (AZT) in children with immunodeficiency virus infection. AIDS clinical trial group 240 team. *Pediatrics* 1998;96:247-52.
25. Kline MW, Dunkle L, Church J, Goldsmith J et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995;96:247-52.
26. Tudor-Williams G, St Clair MH, McKinney RE et al. Sensitivity of zidovudine and clinical outcome in children. *Lancet* 1992;339:15-19.
27. Englund JA, Baker CJ, Raskino C et al. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. AIDS clinical trial group (ACTG) study 152 team. *N Engl J Med* 1997;336:1704-12.
28. McSherry GD, Shapiro DE, Coombs RW et al. The effect of zidovudine in the subset of infants infected with human immunodeficiency virus type-1 (Pediatric AIDS clinical trial group protocol 076). *J Pediatr* 1999;134:717-24.
29. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90.
30. Horneff G, Adams O, Wahn V. Pilot study of zidovudine-lamivudine combination therapy in vertically HIV-infected antiretroviral-naïve children. *AIDS* 1998;12:489-94.
31. Kline MW, Fletcher CV, Federici ME et al. Combination therapy with stavudine and didanosine in children with advanced human immunodeficiency virus infection: Pharmacokinetic properties safety and immunologic and virologic effects. *Pediatrics* 1996;97:886-890.
32. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998;279: 756-61.
33. Caesar Coordinating Committee Delta. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997;349:1413-21.
34. Solder B, Wintergerst U, Notheis G et al. Effect of antiretroviral therapy (zidovudine/didanosine or zidovudine/lamivudine) on quantitative plasma human immunodeficiency virus-ribonucleic acid in children and adolescent. *J Pediatr* 1997;130:293-9.
35. Bakshi SJ, Britto P, Capparelli E et al. Evaluation of pharmacokinetics, safety, tolerance, and activity of combination of zalcitabine and zidovudine in stable, zidovudine-treated pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997;175:1039-50.
36. McKinney RE, Jhonson GM, Stanley K et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. *J Pediatr* 1998;133:500-8.
37. Saenz Llorens X, Nelson RP, Emmanuel P et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 2001;107.
38. Palella F, Delaney K, Moorman A et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J of Med* 1998;338:853-60.
39. Hammer S, Squires K, Hughes M et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD<sub>4</sub> cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J of Med*. 1997;337: 725-33.
40. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J of Med* 1997;337(11):734-9.
41. Cameron D, Japour A, Mellors J et al. Antiretroviral safety and durability of Ritonavir-Saquinavir in protease inhibitor-naïve patients in year two of follow-up. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL; 1998; Abstract 388, pg 152.
42. Buchacz K, Cervia JS, Lindsey JC et al. Impact of protease inhibitor containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children. *Pediatrics* 2001;108:72.
43. Gotmaker SL, Hughes M, Cervia JS et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescent infected with HIV-1. *N Eng J Med* 2001;345:1522-8.
44. Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K et al. Treatment of human immunodeficiency virus-1 infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis* 1999;28:1109-18.
45. Nachman SA, Stanley K, Yogeve R et al. Nucleoside analogues plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:492-8.
46. Hammer SM, Squires K, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337: 725-33.
47. Vigano A, Dally L, Bricalli D, et al. Clinical and immuno-virologic characterization of the efficacy of stavudine, lamivudine, and indinavir in human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1999;135:675:82 ).

48. Feingold AR, Rutstein RM, Meislich D et al. Protease inhibitors therapy in HIV-infected children. AIDS Patient Care and STD 2000;14:589-593.
49. Luzuriaga K, Bryson Y, MCSherry G et al. Pharmacokinetics, safety and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. J Infect Dis 1996;174:713-21.
50. Luzuriaga K. N Engl J Med 1997;336:1343-9.
51. Carpenter CC, Fischl M, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy for HIV-infection in 1998: Update recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 1998; 280:78-86.
52. Hoffmann F, Notheis G, Wintergest U et al. Comparison of ritonavir plus Saquinavir- and nelfinavir plus saquinavir-containing regimens as salvage therapy in children with human immunodeficiency type 1 infection. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:47-51.
53. Starr S, Fletcher C, Spector S et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type I. N Engl J Med 1999;341:1874-81.
54. Reddington C, Cohen J, Baldillo A et al. Adherence to medication regimens among children with HIV infection. Pediatr Infect Dis J 2000;19:1148-1153.
55. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatr Infect Dis J 1999;18: 682-689.
56. Chadwick EG, Palumbo P, Rodman J et al. Early therapy with ritonavir (RTV), ZDV and 3TC in HIV-1 infected children 1-24 months of age. 8<sup>th</sup> Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago IL, 2001. Abstract 677.

