

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen
Volume **71**

Número
Number **3**

Mayo-Junio
May-June **2004**

Artículo:

Utilidad del esquema antirretroviral con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir en el tratamiento de niños con VIH/SIDA

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Pediatría, 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*



Utilidad del esquema antirretroviral con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir en el tratamiento de niños con VIH/SIDA

(Utility of the treatment with nelfinavir and two inverse transcriptase inhibitors in children with HIV/AIDS)

Patricia Borjas-Ale,* Felipe Alonzo-Vázquez,** Adolfo Palma-Chan**

RESUMEN

Objetivo. Conocer la utilidad del esquema con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir, en niños con VIH-SIDA.

Material y métodos. Doce niños con VIH-SIDA tratados con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir. Se registraron datos de exploración física, somatometría, clasificación clínica a su ingreso y cada mes durante seis meses. Se midió la carga viral, la subpoblación linfocitaria, biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático, al inicio, a los tres y seis meses. El peso, la carga viral, y los linfocitos CD4 del inicio y los seis meses de tratamiento fueron comparados con t pareada y Wilcoxon.

Resultados. Los 12 pacientes incluidos tuvieron ganancia significativa en peso y talla y presentaron mejoría tanto clínica como immunológica. La carga viral tuvo una diferencia no significativa a seis meses del tratamiento. Sin alteraciones relevantes de laboratorio.

Conclusiones. Los pacientes tuvieron ganancia en peso y talla estadísticamente significativas. Sin diferencias estadísticas entre la carga viral, las cifras de CD4 y CD8. Sin embargo, hubo decremento de la carga viral e incremento de los CD4, principalmente en niños sin tratamiento previo. El hecho de no encontrar significancia estadística probablemente se deba al tamaño de la muestra y a la heterogeneidad de los pacientes.

Palabras clave: VIH-SIDA, niños, tratamiento, nelfinavir.

SUMMARY

Purpose. To determine the usefulness of an HIV-AIDS in children treatment scheme using a combination of two inverse transcriptase inhibitors and nelfinavir.

Method. HIV-AIDS pediatric patients, the initial management were two inverse transcriptase inhibitors and Nelfinavir. Physical checkups were made at the beginning of this study, and every 30 days during six months; laboratory checkups, at three and six months. Data were analyzed with Wilcoxon and t Test.

Results. Twelve patients were included, most of them had a significantly gain of weight and height. There was an important clinical and immunological improvement without several laboratory changes.

Conclusion. The scheme used in this study is useful for the management of pediatric patients with HIV-AIDS. Virus count decreased, and CD4 cells increased, specially in those children without previous treatment.

Key words: HIV-AIDS, children, treatment, nelfinavir.



* Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", SSA, México, D.F., México.

** Servicio de Infectología Pediátrica, Centro Médico Nacional "Lic. Ignacio García Téllez", IMSS, Mérida, Yucatán, México.

Desde el primer reporte de un niño con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en noviembre de 1982,¹⁻³ la incidencia de la infección se ha ido incrementando. La infección perinatal por VIH es similar a la infección ocurrida en otros momentos de la vida salvo algunas consideraciones: ocurre durante el desarrollo del sistema

ma inmunológico, las manifestaciones clínicas son diferentes, el curso inmunológico difiere del de los adultos, y por último la farmacología y los efectos indeseables de los antivirales son diferentes.⁴⁻¹⁰

En abril de 1998, The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children con el propósito de homologar el tratamiento de VIH-SIDA en los niños con respecto a los adultos,¹¹⁻¹⁴ se reunió nuevamente para establecer las nuevas guías para el tratamiento de VIH-SIDA en pediatría conviniendo que el tratamiento en los niños debiera ser similar al otorgado a los adultos,¹⁵⁻²¹ en las que se establece el tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más un inhibidor de proteasas, esquema que ha demostrado su eficacia en los adultos pero con poca experiencia aplicada a los niños.²²⁻²⁶

El nelfinavir fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en marzo de 1997 para su uso en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa, siendo así el cuarto inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH; junto con ritonavir la FDA aprobó su uso en pacientes pediátricos.²⁷

La aprobación por parte de la FDA se basó fundamentalmente en los resultados obtenidos sobre los marcadores de progresión (carga viral, recuento de CD4, etc.) ya que en la actualidad aún no hay resultados de ensayos clínicos controlados que evalúen el efecto de la terapia con nelfinavir sobre la progresión clínica de la infección VIH (supervivencia o incidencia de infecciones oportunistas).^{27,28} Los resultados de los estudios sobre el nelfinavir muestran que las respuestas más potentes y prolongadas contra el VIH se han observado cuando el nelfinavir forma parte de una terapia combinada de tres medicamentos, en personas que no habían tomado anteriormente ninguna terapia contra el VIH.^{29,30}

En este estudio, con base a los antecedentes señalados se pretende ampliar el conocimiento sobre la utilidad de la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa más un inhibidor de las proteasas (nelfinavir) en el tratamiento de niños con infección por VIH-SIDA.

El objetivo de este estudio fue conocer la utilidad del esquema con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir en el tratamiento de los pacientes pediátricos con VIH-SIDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 12 niños menores de 12 años de edad atendidos en la consulta externa de infectología pediátrica del CMN "Lic. Ignacio García Téllez", IMSS, Mérida,

Yucatán, todos con diagnóstico ya establecido de VIH/SIDA de acuerdo a los criterios internacionales.¹¹ La selección se hizo independientemente de su estado clínico e inmunológico, iniciando su tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir a razón de 30 mg/kg/dosis cada 8 horas.

Se registraron datos de exploración física, somatometría y clasificación clínica de su enfermedad al ingreso y cada mes durante seis meses; se les hizo también, carga viral (Amplicor), determinación de subpoblación de linfocitos, biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático, al ingreso al estudio, a los tres meses y a los seis meses. Durante las consultas mensuales se interrogó acerca de la presencia de efectos indeseables y el apego al tratamiento.

Los resultados del peso, carga viral, y linfocitos CD4 entre el tiempo cero y los seis meses de tratamiento fueron comparados con la prueba de t pareada y la prueba de Wilcoxon.

RESULTADOS

De los 12 niños se excluyó uno por no haberse hecho la carga viral y la subpoblación linfocitaria, en los tiempos señalados para el estudio; de los que completaron el seguimiento, cinco fueron niñas. La edad promedio del grupo al ingreso fue de cuatro años y un mes. En todos la vía de infección fue vertical, y la edad promedio en la que se hizo el diagnóstico fue de un año y seis meses; la edad media al inicio del tratamiento fue de un año y nueve meses.

Siete ya habían recibido tratamiento previo, tres de ellos con zidovudina/didanosina/saquinavir (pacientes número 1, 6 y 7); tres con zidovudina/lamivudina/saquinavir (pacientes número 2, 3 y 11), y uno sólo con zidovudina por un mes (paciente número 4). Los cuatro restantes no habían recibido ningún tratamiento (pacientes número 5, 8, 9 y 10) (ver Figuras).

El peso en promedio al ingreso al protocolo fue de 11.12 kg (± 4.01) y al egreso 13.83 kg (± 2.81) con una ganancia de 2.7 kg (Cuadro 1) ($p = 0.01$). La talla al inicio del estudio fue de 84.23 cm (± 15.01) y 6 meses después 89.27 cm (± 12.72), con una ganancia de más de cinco centímetros.

Al inicio del estudio, tres niños estaban clasificados clínicamente como N, tres como A, y tres como B; seis meses después, tres como N, y ocho como A (Cuadro 2); hubo entre ellos cambios en la clasificación clínica, como se observa en la figura 1.

Inmunológicamente, al inicio del estudio, dos se encontraban en clase 1, cinco en clase 2 y cuatro en clase 3; a los seis meses, cuatro en clase 1, cuatro en clase 2, y

Cuadro 1. Promedio y desviación estándar de peso (kg) y talla (cm) al inicio, a los 3 y 6 meses de tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir.

	Promedio (peso)	Desviación estándar (peso)	Promedio (talla)	Desviación estándar (talla)
Inicio	11.1	4.0	84.2	15.0
3 meses	12.6	3.4	86.5	13.5
6 meses	13.8	2.8	89.3	12.7

Cuadro 2. Clasificación clínica, inmunológica, valores promedio y desviación estándar de la citometría hemática, al inicio, a los 3 y 6 meses de tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir.

Clasificación	Inicio	3 meses	6 meses
N	3/11	1/11	3/11
A	3/11	9/11	8/11
B	5/11	1/11	0/11
C	0/11	0/11	0/11
Clase 1	2/11	4/11	4/11
Clase 2	5/11	3/11	4/11
Clase 3	4/11	4/11	3/11
Hemoglobina	8.8 (2.0)	9.79 (1.8)	9.44 (3.0)
Hematocrito	28.4 (4.8)	28.55 (3.9)	29.27 (8.6)
Leucocitos	8,010 (2.3)	8,910 (2.7)	7,470 (3.3)
Linfocitos %	50 (19.9)	47 (20.6)	37 (16.3)
Neutrófilos %	42 (19.5)	44 (18.1)	37 (13.9)
Plaquetas	348,360 (75.5)	352,000 (85.2)	305,270 (80.2)

* Desviación estándar entre paréntesis.

tres en clase 3 (*Cuadro 2*); hubo cambios entre ellos como se observa en la *figura 2*.

Al inicio del tratamiento, la carga viral fue, en promedio, Log 5.43 (± 0.78), y al final del tratamiento Log 5.34 (± 0.96) con una diferencia no significativa (*Figura 3*).

No hubo alteraciones relevantes en la citometría hemática (*Cuadro 2*), química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático. Sólo un paciente presentó como efecto indeseable vómito.

DISCUSIÓN

Como se ha señalado en todos los casos la vía de infección en los pacientes de este estudio fue vertical, lo que es ya conocido en la literatura; se reporta que el 90% de los casos de infección por VIH-SIDA en la edad pediátrica es en la etapa perinatal predominando la infección vertical.²

Llama la atención la ganancia pondoestatural de los niños, con incremento de peso de 2.7 kg y talla de 3.0 cm, lo cual puede ser por su condición clínica o porque a la edad en que se encontraban era de esperar un incremento de peso y talla; sin embargo, estos incrementos se encuentran muy por encima de lo esperado en la percentila 50 para la edad de los niños: en seis meses ganaron un kilogramo y tres centímetros de talla.

Los resultados de los estudios en que se ha empleado nelfinavir muestran que las respuestas más potentes y

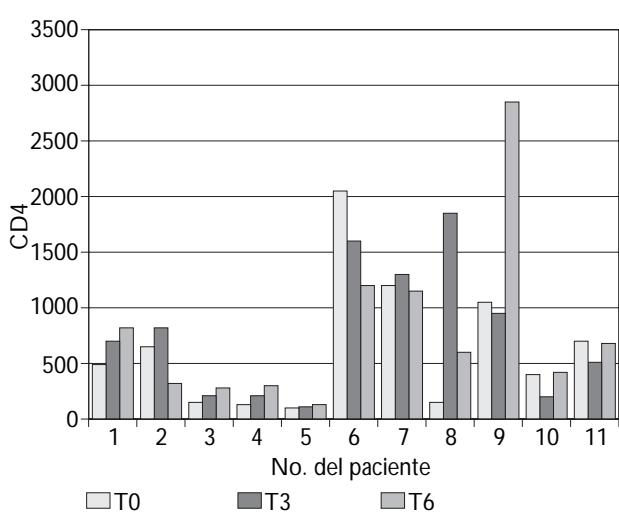


Figura 1. Valores absolutos de CD4 durante seis meses de tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir.

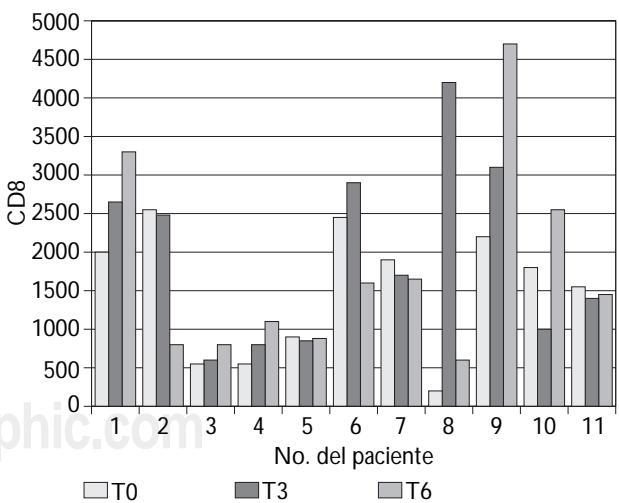


Figura 2. Valores absolutos de CD8 durante seis meses de tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir.

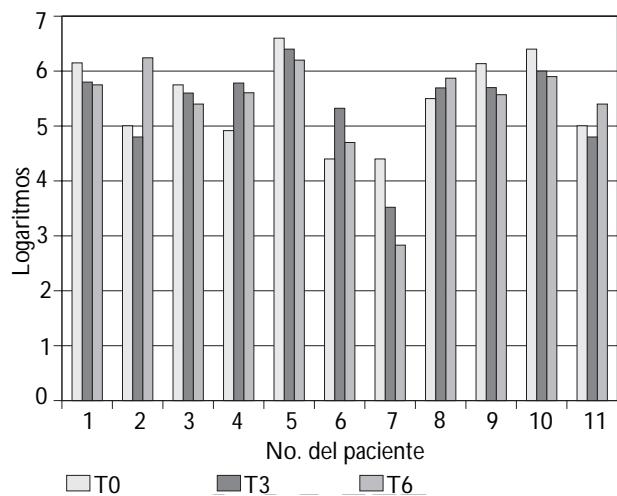


Figura 3. Carga viral durante seis meses de tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa más nelfinavir.

prolongadas contra el VIH cuando forma parte de una terapia combinada con tres medicamentos, en personas que no habían tomado anteriormente ningún medicamento contra el VIH,²⁵⁻²⁹ lo cual se observó en este estudio: se presentaron cambios tanto clínicos como inmunológicos; sin embargo, esto fue más llamativo hacia la mejoría en los niños 5, 8, 9 y 10, los cuales no habían recibido terapia antirretroviral previamente. Es probable que esto se deba a que los que han estado bajo tratamiento contra VIH han desarrollado resistencia a los antirretrovirales, lo cual hace más difícil lograr mejoría clínica e inmunológica.²⁶

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la carga viral a lo largo de los seis meses de tratamiento; lo que contrasta con un estudio realizado con sidovudina + lamivudina + nelfinavir donde los pacientes presentaron una disminución máxima de la carga viral, de cerca de 250 veces (Log. 2.4) la cantidad inicial, manteniéndose estos efectos a lo largo de 24 semanas que duró el estudio.²⁹

Bardsley-Elliott³⁰ mencionan que entre los efectos adversos atribuidos al nelfinavir, destacan: diarrea en 15-30% de los casos; flatulencia y dolor abdominal; astenia, fatiga; náuseas, casos ocasionales de diabetes o hiperglucemia y se puede observar alteración de las enzimas hepáticas. Sin embargo, en este estudio no se alteraron las pruebas de laboratorio, y sólo hubo un caso con vómito, con efecto indeseable al nelfinavir; éste cedió al cambiar de tratamiento.

Los resultados obtenidos pudieran estar afectados por el tamaño de la muestra y los diferentes momentos en que se inició el tratamiento, así como el tiempo de tratamiento previo, que ya tenían por lo menos la mitad de los niños.

Cabe pues concluir que los niños tuvieron una ganancia significativa de peso y talla, tal vez porque tuvieron seis meses más de edad.

- No hubo diferencias estadísticamente en la carga viral en los seis meses de tratamiento. Sin embargo, tuvieron una disminución de la carga viral e incremento de los CD4 y hubo mejoría en la clasificación clínica, por lo menos en cinco niños: disminuyendo su número en la categoría B, en la mayoría de los niños que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral.

Referencias

- Roger MF, Thomas PA, Starcher ET et al. Acquired immunodeficiency syndrome in Children: report of the Center for Disease Control National Surveillance, 1982-1985. *Pediatrics* 1997; 79: 1008-14.
- Center for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance. 1995; 7: 1-29.
- European Collaborative Study Group. Risk Factors for Mother to Child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339: 1007-12.
- Gabiano CP, Tovo PA, De Martiniano M et al. Mother to Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1: risk of infection and correlates of transmission. *Pediatrics* 1992; 90: 369-74.
- Raszka WV, Meyer GA Jr, Waecker NJ et al. Variability of Serial Absolute and Percent CD4 Lymphocyte Counts in Healthy Children Born to Human Immunodeficiency Virus-1 Infected Parents. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 70-72.
- Gibb DM, MacDonagh SE, Tookey PA et al. Uptake of Interventions to Reduce Mother to Child Transmission of HIV in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 1997; 11: F53-F58.
- Connor EM, Sperling RS, Golber R et al. Reduction of Maternal Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 With Zidovudine Treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 173-1180.
- Domachowske JB. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 448-68.
- Center for Disease Control and Prevention. Recommendations of The U.S. Public Health Service Task Force on the Use of Zidovudine to Reduce Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus. *MMWR* 1994; 43 (No. RR-11).
- Center for Disease Control and Prevention. Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Infected With HIV-1. For Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. *MMWR* 1998; 47 (No. RR-2).
- Working Group on Antiretroviral Therapy, National Pediatric HIV Resource Center. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *MMWR* 2001: 1-70.
- Perelson AS, Newmann AU, Mackiwitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 Dynamics *In Vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-86.
- Havlir DV, Richman DD. Viral Dynamics of HIV Implications for Drug Development and Therapeutic Strategies. *Ann Intern Med* 1996; 271: 1582-86.
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR et al. Quantification of HIV-1 RNA in Plasma Predicts Outcome After Seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-79.
- Delaware C, Bungard M, Mayaux MJ et al. HIV-1 RNA Detection in Plasma for the Diagnostic of Infection in Neonates. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1997; 15: 121-25.

16. Stein DS, Lyles RH, Neil MH et al. Predicting Clinical Progression of Death in Subjects With Early-Stage Human Immunodeficiency Virus Infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and B2- microglobulin. *J Infect Dis* 1997; 176: 1161-67.
17. Katzenstein TL, Pedersen C, Nielson C et al. Longitudinal Serum HIV-RNA Quantification: correlation to viral phenotype at seroconversion and clinical outcome. *AIDS* 1996; 10: 167-73.
18. Butler KM, Husson RN, Balis M et al. Dediexyinosine in Children with Symptomatic Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 137-44.
19. Lewis LL, Venzon D, Church LA et al. Lamivudine in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1996; 174: 16-25.
20. Kline MW, Dukle LM, Church JA et al. A Phase I/II Stavudine (d4T) in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatrics* 1995; 96: 247-52.
21. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC et al. A Randomized Comparative Trial of Stavudine (d4T) versus Zidovudine (ZDV, AZT) in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatrics* 1998; 101: 214-20.
22. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *MMWR* 1998; 47 (No. RR-4): 1-45.
23. Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B. Protease Inhibitor Therapy in Children with Perinatally Acquired HIV Infection. *AIDS* 1997; 11: F107-F11.
24. Luzuriaga K, Bryson I, Krogstad P et al. Combination Treatment With Zidovudine, Didanosine, and Nevirapine in Infants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1343-9.
25. Funk MB, Linde R, Wintergerst U et al. Preliminary experiences with triple therapy including nelfinavir and two reverse transcriptase inhibitors in previously untreated HIV-infected children. *AIDS (England)*, 1999; 13: 1653-8.
26. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type I. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Eng J Med* 1999; 341: 1874-81.
27. Pai VB, Nahata MC. Nelfinavir mesylate: a protease inhibitor. *Ann Pharmacother (United States)* 1999; 33: 325-39.
28. Jarvis B, Faulds D. Nelfinavir. A review of this therapeutic efficacy in HIV infection. *Drugs (New Zealand)* 1998; 56: 147-67.
29. Project Inform. *Information, inspiration and advocacy for people living with HIV/AIDS*. 2000: 1-6.
30. Bardsley-Elliott A, Plosker GL. Nelfinavir: an update on its use in HIV infection. *Drugs (New Zealand)* 2000; 59: 581-620.

Correspondencia:

Dra. Patricia Borjas Ale.

Departamento de Terapia Intensiva
Pediátrica, Hospital Infantil de México
"Federico Gómez", Dr. Márquez 162,
Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc,
C.P. 06720, México, D.F., México.
Teléfono: 5228 99 17

extensiones 1344-1356.

Correo electrónico: pborjas@hotmail.com

