



Efectos tóxicos precoces de los antirretrovirales en pediatría

Esta revisión sintetiza los efectos tóxicos más relevantes que aparecen a corto plazo con la administración de antirretrovirales en los niños infectados por el VIH. Estos efectos tóxicos se clasifican como mayores y menores. Los primeros deben identificarse lo más pronto posible por ser potencialmente graves y, por tanto, el antirretroviral debe ser retirado definitivamente. Por fortuna, la mayoría de los efectos tóxicos son menores. Aunque no entrañan un riesgo vital, pueden ocasionar una gran morbilidad al impedir un apego adecuado al tratamiento. Debido a que los fármacos antirretrovirales no se administran como monoterapia y con frecuencia, un efecto secundario menor puede ser producido por más de uno de los fármacos administrados, es difícil identificar cual de los agentes lo produjo. Existen escasos datos en la bibliografía acerca del tratamiento de los efectos menores, ya que cada paciente responde de distinta manera.

Abacavir

1. Síndrome de hipersensibilidad

- Síndrome clínico multiorgánico potencialmente fatal, caracterizado por dos o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, exantema, gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea o dolor abdominal), constitucionales (malestar, fatiga) y respiratorios (disnea, tos o faringitis). Su incidencia estimada es de 5% en niños y adultos. En los niños son particularmente frecuentes el exantema (81%) y las manifestaciones gastrointestinales (70%).
- Las manifestaciones aparecen durante las primeras seis semanas de tratamiento, aunque pueden ocurrir en cualquier momento desde el inicio del mismo.
- La aparición del síndrome de hipersensibilidad implica la suspensión definitiva del fármaco antirretroviral.
- El alelo HLA-B*5701 se asocia con mayor riesgo de hipersensibilidad a los fármacos antirretrovirales, por ello se recomienda realizar análisis del genotipo de forma sistemática para buscar el alelo HLA-B*5701 en los niños a

los que se vaya a administrar el fármaco por su alto valor predictivo negativo (100%).

2. Otras reacciones adversas que no suelen limitar el uso del fármaco son: anorexia, cefalea, náusea, vómito, diarrea y exantemas de distinta intensidad.

Didanosina

1. *Pancreatitis*. Ocurre con mayor frecuencia en adultos (<1%) y se especula que es dosis-dependiente. El fármaco debe de ser suspendido definitivamente en caso de pancreatitis confirmada.
2. *Neuropatía periférica tóxica*. Se caracteriza por entumecimiento distal, simétrico y bilateral, sensación de hormigueo y dolor en los pies. Es menos frecuente en las manos. Se recomienda cambiar de régimen o reducir la dosis del fármaco.
3. *Alteraciones retinianas o del nervio óptico*.: Existen reportes de despigmentación retiniana periférica asintomática en <5% de los niños que reciben ddI; esta lesión no se asocia con pérdida de visión y es reversible con la suspensión del fármaco. Se recomiendan exámenes oftálmicos semestrales.

4. *Diarrea*. Están relacionadas probablemente con el buffer/antiácido.

Emtricitabina

Este fármaco es, en general, muy bien tolerado y carece de efectos tóxicos graves. Los efectos adversos comunicados suelen ser leves o moderados y no requieren suspender la medicación. Entre ellos destacan: cefalea, diarrea, náusea y exantema.

Juan A León Leal
Hospital Infantil "Virgen del Rocío". Sevilla, España.





Lamivudina

Por lo general es muy bien tolerado. Los efectos adversos graves comunicados son pancreatitis y neuropatía periférica (1G). Los efectos adversos considerados como menores y que no requieren suspender el tratamiento son: cefalea, alopecia, náusea e hipertransaminasemia asintomática.

Estavudina

Es bien tolerada en los niños. Se comunican casos de neuropatía periférica, pancreatitis e hipertransaminasemia asintomática.

Tenofovir disoproxil fumarato

1. *Toxicidad renal.* Tenofovir se elimina principalmente por vía renal y por esto es nefrotóxico. Se comunican casos de insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina sérica, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y tubulopatía proximal (incluyó síndrome de Fanconi).

2. *Síntomas gastrointestinales y generales.* Son muy frecuentes e incluyen astenia, diarrea, náusea y vómito.

Zidovudina

1. *Toxicidad hematológica.* Anemia, neutropenia y leucopenia que aparecen entre las 4 y 6 semanas del inicio del tratamiento con ZDV. Esta toxicidad, cuando es grave, requiere el retiro de la medicación.

2. *Otros síntomas.* Cefalea y náusea.

Efavirenz

1. *Exantema.* Es el efecto tóxico más frecuente en los pacientes pediátricos, con una incidencia cercana a 40%; de forma usual aparece a las dos semanas del inicio del tratamiento, suele ser máculo-papular, pruriginoso y de poca intensidad, por lo que no requiere la suspensión del tratamiento. En raras ocasiones se comunicaron casos del síndrome de Steven-Johnson.

2. *Alteraciones del sistema nervioso central.* Aunque es más frecuente en los adultos, también se describe en los niños y parece relacionarse con el polimorfismo CYP2B6-G516T que tiene una incidencia de 14%. Las alteraciones consisten,

principalmente, en episodios de confusión, alucinaciones y alteraciones del sueño. Los síntomas ocurren por lo general en los primeros días de tratamiento y es raro que se requiera interrumpir la administración del fármaco. Se aconseja la administración del medicamento por la noche.

Nevirapina

1. *Síndrome de hipersensibilidad.* Consistente en fiebre, mialgia, artralgia, síntomas constitucionales (eosinofilia, granulocitopenia), linfadenopatías y afectación visceral (hepatitis y disfunción renal con o sin exantema). Ocurre de forma temprana al inicio de la terapia antirretroviral y es inusual a partir de la octava semana de tratamiento. Una vez identificado, se debe interrumpir la terapia de manera permanente.

2. *Granulocitopenia.* Se reporta en 16% de los niños y es el segundo efecto secundario descrito con el uso de nevirapina en niños.

3. *Exantema.* Cuando se administra nevirapina a dosis bajas durante dos semanas, la incidencia de exantema es de 6% y de forma grave en 1.5% de los casos. Generalmente ocurre un mes después del inicio del tratamiento y sólo en raros casos evoluciona a síndrome de Steven-Johnson/necrosis epidérmica tóxica.

4. *Toxicidad hepática.* El espectro abarca desde hipertransaminasemia asintomática (aparece de forma temprana durante el tratamiento), hasta hepatitis grave por hipersensibilidad (durante las primeras 12 semanas de la administración del fármaco). Se recomienda la monitorización hepática.

Etravirina

Este agente no está aprobado en la actualidad para su uso en niños y adolescentes. Se comunican casos de exantema de diversos grados, diarrea, náusea y cefalea.

Fosamprenavir

1. *Exantema y otras reacciones cutáneas.* Pueden aparecer erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulares, con o sin prurito. En los casos de lesiones graves, se recomienda el retiro definitivo del fármaco.





2. *Otros síntomas.* Náusea, vómito, diarrea, parestesias periorales y cefalea.

Indinavir

1. *Nefrolitiasis.* Ocurre en 29% de los niños. Es más frecuente en niños que en adultos.

2. *Nefritis intersticial.*

3. *Hiperbilirrubinemia indirecta asintomática.* Se observa con frecuencia después de una semana de tratamiento.

Lopinavir/ritonavir

1. *Diarrea.* Es el efecto adverso más frecuente de intensidad leve a moderada.

2. *Otros.* Pancreatitis, trastornos electrolíticos y prolongación del intervalo PR.

Nelfinavir

Es muy bien tolerado. Los efectos tóxicos incluyen: diarrea secretora, dolor abdominal, flatulencia y exantema.

Ritonavir

En la actualidad, suele utilizarse como potenciador farmacocinético con otros IPs. En este contexto, sus efectos tóxicos dependen del inhibidor de proteasa coadministrado.

Saquinavir

Es bien tolerado. Se reportan alteraciones gastrointestinales de poca intensidad (diarrea, náusea, dolor abdominal) y elevaciones reversibles de las transaminasas, colesterol, triglicéridos, amilasa y bilirrubina.

Atazanavir

Este agente no está aprobado para administrarse en menores de seis años de edad. Se reportan trastornos del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo PR asintomática y bloqueo AV de primer y segundo grado) e hiperbilirrubinemia (en 45% de los niños tratados).

Tipranavir

Cuando se administra a niños se reportan: hipertransaminasemia, náusea, vómito, dolor abdominal, exantema e insomnio.

Darunavir

No está aprobado para administrarse en menores de seis años de edad. En pacientes mayores, los efectos adversos más relevantes son: exantemas de diversa intensidad, particularmente si se asocia con raltegravir, manifestaciones digestivas (diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal) y elevación de las transaminasas y hepatitis.

Enfuvirtide

Está contraindicado en menores de 16 años de edad.

1. *Reacciones en el sitio de inyección.* Son las reacciones adversas más frecuentes (98% de los pacientes); sólo en 3% de los casos se requiere retirar el medicamento. La mayoría de las reacciones ocurren durante la primera semana de tratamiento y cursan con dolor o molestia de moderada a intensa en el sitio de inyección. Las infecciones en el sitio de inyección (incluidos los abscesos y la celulitis) afectan a 1.5% de los pacientes.

2. *Reacciones de hipersensibilidad grave.* Son raras, pero cuando ocurren, no debe reiniciarse la medicación.

Maraviroc

En la actualidad, no está aprobado para su uso en niños. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia son: diarrea, náusea y cefalea.

Raltegravir

No está aprobado para su uso en menores de 16 años. Se comunican casos de exantema de diversa intensidad (incluido el síndrome de Stevens-Johnson), en particular, cuando se asocia con darunavir; elevación de transaminasas, alteraciones gastrointestinales y hepatitis.

REFERENCIAS

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines>
2. PENTA Steering Committee, Welch S, Sharland M, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* 2009;10:591-613.
3. <http://www.ema.europa.eu>
4. <http://www.aemps.es/>
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: "Boxed" Recommendations. January 10, 2011. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines>

