



Terapia antirretroviral de rescate en niños con infección por VIH

Terapia de rescate en niños

La proporción de pacientes pediátricos con experiencia en las tres familias de fármacos antirretrovirales orales disponibles en niños (ITIAN, ITINN, e IP) está en aumento. En niños con fracaso virológico, la prevalencia de resistencia a las tres familias de fármacos orales es variable, estimada entre 27 y 42% en diferentes países europeos.¹⁻² La incidencia de fracaso virológico a las tres familias en amplias cohortes europeas a los cinco años del inicio del TARGA se estima en torno a un 7%, más elevada en niños que en adultos. Dada la elevada capacidad de replicación y mutación genética del virus, es indefectible la selección de cepas resistentes a los fármacos utilizados en una pauta no completamente supresora. La rapidez y el grado de resistencias dependerán del tipo de fármaco y de la magnitud de la supresión viral. Aún cuando la cifra de CD4 puede mantenerse elevada, e incluso aumentar a pesar del fracaso virológico, es predecible que se acompañe de un ulterior deterioro inmunitario y clínico. Aunque la consideración de cambio terapéutico debería ser individualizada, en general, se plantea un cambio de terapia cuando exista fracaso terapéutico, con evidencia de progresión de enfermedad, por parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos.^{4,5} La causa del cambio suele ser por fracaso virológico, con menor frecuencia por fracaso inmunológico y, excepcionalmente, tras progresión clínica. El fracaso virológico no debe ser una indicación absoluta de cambio. Aún hoy día, una considerable proporción de niños no va a alcanzar una máxima supresión de la replicación del virus o presentará un rebote de carga viral, y en ellos se debe plantear un cambio terapéutico.

Tras un fracaso virológico, es habitual que se produzca una acumulación secuencial de resistencias genotípicas, paralelas

a las fenotípicas, que impide una adecuada respuesta a un nuevo régimen de rescate por la existencia de resistencias cruzadas. Se define al fracaso virológico como la presencia confirmada de viremia significativa (mayor de 400 copias/ml y habitualmente superior a 1000 copias/ml), tanto en niños que han alcanzado supresión viral completa previa (< 200 copias/ml), como en aquéllos que nunca tuvieron carga viral indetectable. Cuando hay rebotes en la carga viral, siempre deben confirmarse, y distinguirse de aumentos transitorios de bajo nivel de la viremia o blips. Se define como blip a la presencia de una determinación aislada de viremia de bajo nivel (habitualmente menor de 1000 copias/ml), no confirmada. Su significado clínico es escaso, pues no se asocia con mayor riesgo de progresión.⁶ En un niño con buena adherencia, la causa más frecuente de rebote en la carga viral es un blip. Su detección debe llevar a repetir una determinación de carga viral lo antes posible. La persistencia de carga viral mayor de 400 copias/ml constituye un fracaso virológico.

Cuando existe un fracaso virológico, debe identificarse la causa del mismo, e intentar corregirla. Aunque lo más frecuente es por mala adherencia,⁷ y esta siempre se debe sospechar, es necesario identificar otras posibles causas, entre las que se incluyen infradosificación terapéutica, interacciones me-

José Tomás Ramos Amador

Servicio de Pediatría
Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo km 12,5
Getafe 28905 (Madrid)
Correo electrónico: jtramos.hugf@salud.madrid.org

Marta Ruiz Jiménez

Servicio de Pediatría
Hospital Materno-Infantil 12 de Octubre
Carretera de Andalucía km 5,4
Madrid 28041
Correo electrónico: martaruizjimenez@yahoo.es





dicamentosas y resistencias. Es necesaria una valoración minuciosa de la adherencia, lo cual resulta muy difícil en ocasiones, incluso con medidas útiles de monitorización, pero que tienen sus limitaciones. Entre estas se incluyen cuestionarios validados de adherencia, registros de farmacia y monitorización de niveles terapéuticos. Incluso, una aparente buena adherencia se debe poner en duda cuando se objetiva un descenso rápido de CD4, un aumento brusco de carga viral o cuando el test de resistencias muestra ausencia de mutaciones o menos mutaciones de las esperadas en un régimen que está fallando. En ocasiones, es necesaria una terapia directamente observada ambulatoria, e incluso el ingreso hospitalario y una monitorización estrecha, para conocer el componente de mala adherencia existente en un régimen que falla. Si se identifica una mala adherencia como causa del fracaso, se debe abordar por todo el equipo multidisciplinario, el origen de la misma, con objeto de corregirla y asegurar una adherencia persistente. Una vez que se ha descartado una mala adherencia como causa del fracaso virológico, debe ponerse en la balanza el beneficio de continuar un tratamiento que falló, con acumulación progresiva de resistencias, frente al posible beneficio de un cambio terapéutico. En esta situación, no está claro el mejor momento del cambio, aunque actualmente existe una tendencia hacia un cambio terapéutico más precoz, si existen fármacos disponibles. Uno de los objetivos del estudio PENPACT 1 ha sido determinar la conveniencia de un cambio precoz (> 1000 copias/ml), frente a un cambio tardío ($> 30,000$ copias/ml), tras un primer fracaso virológico. Los resultados de este estudio de seguimiento a cuatro años, han mostrado que no hay diferencias en pautas que incluyen un IP potenciado, pero sí en el cambio tardío en pautas con ITINN, con las que la selección de resistencias es más precoz, tanto para efavirenz y nevirapina, como para los ITIAN.⁸

Si se decide un cambio terapéutico, se debería sustituir el mayor número de fármacos posible, con una terapia optimizada para lo cual se aconseja un test de resistencias genotípicas, mientras se mantiene la terapia.⁵ En la nueva pauta puede ser necesario solicitar medicación compasiva para incorporar algún nuevo fármaco aprobado en adultos, y aún con escasez

de datos o formulaciones en pediatría. Los principios básicos de un cambio terapéutico se reflejan en la **Tabla 1**. Antes de cambiar el TAR es necesario analizar ventajas e inconvenientes del cambio, entre los que se incluyen las opciones de terapias existentes y futuras, posible cumplimiento del nuevo régimen y toxicidad. La elección del nuevo tratamiento debe basarse en un análisis de las causas del fallo terapéutico previo y la historia previa de TAR. Si la causa del fallo radica en una pobre adherencia, en ausencia de resistencias demostrables, podría prescribirse el mismo régimen, siempre y cuando se analicen y resuelvan las causas del mal cumplimiento, pudiendo optar por una pauta mejor tolerada y más fácil de cumplir. En los ensayos iniciales de rescate en niños con experiencia previa en IP, los resultados virológicos han sido pobres incluso con combinación de dos IP.^{9,10} Con los nuevos fármacos y estrategias farmacocinéticas actuales se obtienen mejores resultados. Después de uno o varios fracasos virológicos, incluidos los primeros IP, con regímenes que contienen lopinavir/ritonavir se alcanza una mayor proporción de rescates, próxima a 50%, incluso en niños con experiencia previa a las tres familias de fármacos orales aprobadas en niños.¹¹

Tabla 1. Principios generales ante un fracaso virológico

- Ante todo FV deben investigarse siempre las causas que lo han originado (incumplimiento terapéutico, interacciones farmacológicas, etc.) para intentar evitar que se repitan.
- Realizar prueba genotípica de resistencia antes del cambio de TAR. Si el paciente no presenta valores de CD4 de riesgo, debe mantenerse el TAR hasta la llegada de los resultados de la prueba.
- Sustituir el régimen fracasado para evitar acumulación de mutaciones de resistencia y el desarrollo de fracaso inmunológico y clínico.
- Nunca se debe añadir un único nuevo fármaco a un régimen que falla. Es importante incluir al menos dos fármacos nuevos.
- En ocasiones es preciso esperar a que nuevos antirretrovirales estén disponibles para uso pediátrico.
- El objetivo de todo cambio de TAR debido a fracaso virológico es lograr nuevamente la supresión de la replicación viral (carga viral indetectable).
- El enfoque terapéutico de un niño con múltiples fracasos es complejo y debe realizarse en una Unidad de Referencia con experiencia.





Es necesario diferenciar entre un primer fracaso terapéutico, tras una primera línea de terapia, en la cual se ven afectadas dos familias de fármacos, de un fracaso múltiple, en el cual suelen estar comprometidas las tres familias de antirretrovirales. Tras un primer fracaso virológico, una opción de cambio terapéutico es la sugerida en las últimas guías PENTA de 2009 (**Tabla 2**). Con esta estrategia es esperable que más de 80% de los niños alcancen una carga viral indetectable.⁵

Tabla 2. Tratamiento de segunda línea tras un primer fracaso terapéutico

A- Tras fracaso de pauta basada en ITINN + 2 ITIAN*			
< 30 kg	> 30 kg	> 40 kg	
Lopinavir/ritonavir + zidovudina + didanosina	Lopinavir/ritonavir + zidovudina + tenofovir	Previo emtricitabina + tenofovir continuar con lopinavir/ritonavir + abacavir + didanosina	

B- Tras fracaso de pauta basada en IP + 2 ITINN*			
< 3 años	> 3 años y < 30 kg	> 30 kg	> 40 kg
Nevirapina + zidovudina + didanosina	Efavirenz + zidovudina + didanosina	Efavirenz + zidovudina+ tenofovir	Previo emtricitabina + tenofovir continuar con efavirenz + abacavir + didanosina Previo lamivudina + abacavir continuar con efavirenz + zidovudina + tenofovir

El manejo clínico del niño con múltiples fracasos es complejo, y requiere consulta en un centro de referencia con experiencia. Nunca se debería añadir un nuevo fármaco a un régimen que falla, pues se anticipa el fracaso virológico y la anulación de la efectividad del fármaco en cuestión. Puede ser preferible esperar y cambiar sólo cuando exista un descenso de CD4 hasta niveles de riesgo. En el paciente que ha fracasado a las tres familias orales, puede ser útil reciclar algún fármaco previamente utilizado, sobre

todo los de menor barrera genética, si bien hoy día, con la mayor disponibilidad de antirretrovirales, esta práctica no es habitual. En la nueva pauta de rescate, debe tenerse en cuenta el número de comprimidos y la frecuencia de administración. En niños con historia de fracasos múltiples es difícil un rescate con una pauta una vez al día. En el nuevo régimen con múltiples comprimidos, la adherencia puede verse comprometida. Además, pueden existir importantes interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y otros fármacos concomitantes. En situaciones de fracaso virológico o con posibles interacciones medicamentosas, sería recomendable la monitorización de niveles terapéuticos, y se debe fomentar su empleo.⁵ Cuando se plantea un nuevo IP potenciado en la nueva pauta, es común una disminución de la susceptibilidad con aumento de la IC50, incluso en ausencia de mutaciones específicas, requiriéndose en ocasiones dosis más altas, como se ha sugerido para lopinavir/ritonavir.¹⁰ Atazanavir y fosamprenavir son otros IP aprobados en niños mayores de 6 años, potenciados con ritonavir.^{12,13} Aunque tienen una buena tolerabilidad, y en el caso de atazanavir un aceptable perfil lipídico, son menos eficaces en terapia de rescate por su menor barrera genética y resistencias cruzadas con otros IP.¹⁰ Pueden ser muy útiles tras un primer fracaso en etapas iniciales a lopinavir, cuando la causa del fracaso radique en la mala tolerancia. En situaciones de fracaso avanzado a lopinavir, son más útiles los IP potenciados más recientes, con actividad frente a virus multirresistentes, como tipranavir o darunavir, aprobados por la FDA en niños mayores de 2 y 6 años, respectivamente.^{14,15} Tipranavir requiere doble dosis booster de ritonavir, lo que dificulta la adherencia y aumenta su toxicidad, mientras que darunavir precisa sólo la dosis estándar booster de ritonavir. La tolerabilidad de darunavir es muy buena en niños que puedan deglutar comprimidos y tiene un mejor perfil lipídico que tipranavir o lopinavir.¹⁵ Darunavir puede ser activo incluso frente a cepas de virus resistentes a tipranavir y viceversa; de ahí la necesidad de una correcta interpretación de un test de resistencias.¹⁰ En las nuevas pautas de rescate se debe valorar añadir nuevos fármacos aprobados en adultos y empleados con





frecuencia creciente en niños, aunque actualmente están aún en estudio en pediatría. Los más avanzados son el ITINN etravirina, el inhibidor de integrasa raltegravir y el inhibidor del coreceptor CxCR5, maraviroc. Con etravirina, ya aprobada en adultos dos veces al día, se está completando un estudio fase II en niños. Otro ITINN de próxima aprobación en adultos es rilpivirina (TMC-278), que se administra una vez al día, es tan activo como efavirenz y tiene aún mejor perfil de seguridad. Ambos son activos frente a cepas resistentes a nevirapina y/o efavirenz, pero existen resistencias cruzadas y su actividad se va perdiendo con acumulación de mutaciones de resistencias a ITINN, sobre todo cuando hay tres o más mutaciones mayores. También se han comunicado buenos resultados de eficacia virológica y seguridad con fármacos orales activos frente a nuevos blancos terapéuticos: inhibidores de CCR5, cuyo representante más avanzado es maraviroc, que requiere determinación basal de tropismo de cepas CCR5 o CxCR4, o inhibidores de la integrasa, de los cuales los más desarrollados son raltegravir, ya aprobado en adultos dos veces al día, y con el se han comunicado los primeros datos de farmacocinética y seguridad en niños, y elvitegravir (GS-9137), que se dosifica una vez al día con booster, con el que comenzará próximamente un estudio pediátrico de búsqueda de dosis y seguridad. En niños con fracaso múltiples, se han comunicado excelentes resultados en terapia de rescate con la combinación de darunavir/ritonavir, etravirina y raltegravir.¹⁶

Si existe riesgo de progresión de la enfermedad, y no hay otras opciones terapéuticas, debe plantearse en la nueva pauta optimizada, la asociación del inhibidor de fusión enfuvirtide, aprobado en mayores de 6 años, que tiene una gran potencia antirretroviral pero requiere administración subcutánea dos veces al día, y tiene un elevado costo. Aunque el mantenimiento durante períodos prolongados de enfuvirtide es complejo, puede de ser de gran ayuda hasta que se encuentren disponibles nuevos fármacos en pediatría.¹⁷

En caso de fracaso terapéutico, no se recomienda interrupción de la terapia, a no ser que exista toxicidad grave,

puesto que puede acompañarse de un elevado riesgo de progresión,¹⁸ y si se realiza, requiere una vigilancia muy estrecha. Es preferible mantener una pauta antirretroviral que está fallando a la retirada de la medicación, hasta que se pueda construir una nueva pauta con el máximo número de fármacos activos. Si en la nueva pauta se introducen fármacos con insuficiente información en pediatría, o con posibles interacciones medicamentosas, se recomienda monitorización de niveles terapéuticos y un control muy próximo de la potencial toxicidad, adherencia y eficacia. En general, se deberían realizar controles mensuales en los primeros meses hasta alcanzar el objetivo de carga viral indetectable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delaugerre C, Warszawski J, Chaix ML, Veber F, Macassa E, Buseyne F, et al. Prevalence and risk factors associated with antiretroviral resistance in HIV-1-infected children. *J Med Virol.* 2007;79:1261-9
2. Larrú B, De José MI, Bellón JM, Gurbido MD, León JA, Ciria L, et al. Prevalencia de resistencia a fármacos antirretrovirales en España. *An Esp Pediatr* 2007 *An Pediatr (Barc)* 2007; 67:104-8
3. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. *Arch Intern Med* 2010;170: 410-9.
4. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Actualización 16 Agosto 2010. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf>
5. 5-PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* 2009;10:591-613.
6. Lee KJ, Shingadia D, Pillay D, Walker AS, Riordan A, Menzson E, Duong T, et al. Transient viral load increases in HIV-infected children in the U.K. and Ireland: what do they mean? *Antivir Ther.* 2007;12:949-56: 61-7.
7. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H, for the PENTA Steering Committee. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in with human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 56-62.
8. The PENPACT-1 (PENTA 9 / PACTG 390) Study Team. Antiretroviral therapy initiation with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor combination and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: a



Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)



randomised trial. *Lancet Infect Dis* (en prensa)

9. Rudin C, Burri M, Shen Y, Rode R, Nadal D. Long term safety and effectiveness of ritonavir, nelfinavir and lopinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 : 431-437.
10. Ramos JT. Boosted Protease Inhibitors as a therapeutic option in the treatment of HIV-infected children. *HIV Med* 2009; 9:536-47.
11. Ramos JT, De José MI, Dueñas J, Fortuny C, González Montero R, Mellado MJ, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children experienced with 3 classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 867-873.
12. Macassa E, Delaugerre C, Teglas JP, Jullien V, Trélyuer JM, Veber F, et al. Change to a once-daily combination including boosted atazanavir in HIV-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ;25:809-14.
13. Palladino C, Briz V, Policarpo SN, Silveira LF, de José MI, González-Tomé MI, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in HIV-infected pediatric patients in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 563-566.
14. Salazar JC, Cahn P, Yogeve R, Negra MD, Castelli-Gattinara G, Fortuny C, et al. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS* 2008;22:1789-98.
15. Blanche S, Bologna R, Rugina S, Cahn P, Flynn P, Fortuny C, et al. Safety and efficacy of darunavir coadministration with low-dose ritonavir in treatment experienced children and adolescents at week 24. *AIDS* 2009; 23: 2005-2013
16. 16-Thuret I, Chaix ML, Tamalet C, Reliquet V, Firtion G, Tricoire J, et al. Raltegravir, etravirine and r-darunavir combination in adolescents with multidrug-resistant virus. *AIDS* 2009;23:2364-6.
17. 17-Wiznia A, Church J, Emmanuel P, Eppes S, Rowell L, Evans C, Bertasso A; T20-310 Study Group. Safety and efficacy of enfuvirtide for 48 weeks as part of an optimized antiretroviral regimen in pediatric human immunodeficiency virus 1-infected patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:799-805.
18. 18-Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:472-80.

