

Actualización en el tratamiento antirretroviral en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

J.T. Ramos Amador^a y M.J. Mellado Peña^b

^aUnidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre.

^bServicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid. España.

En los últimos años se han producido grandes avances en la atención de los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo en el tratamiento antirretroviral, que se ha traducido en un aumento en la supervivencia y en la calidad de vida. El objetivo que se pretende con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), consistente en la combinación de al menos tres fármacos potentes, es la máxima y más duradera supresión de la replicación viral, lo cual no siempre es posible, a pesar de lo cual existe una mejoría inmunológica y clínica franca. Persisten grandes obstáculos para conseguir y mantener una máxima supresión de la replicación viral a largo plazo, entre los que se destacan la dificultad de adherencia permanente, con regímenes complejos y la posible toxicidad de la medicación. Los efectos adversos del tratamiento son frecuentes, siendo preocupante la elevada prevalencia de complicaciones metabólicas con unas consecuencias futuras desconocidas. Estas dificultades están motivando una tendencia actual para el inicio del tratamiento más conservadora, así como la implementación de estrategias con opciones terapéuticas simplificadas y con menor toxicidad. Es necesario continuar el desarrollo de fármacos que permitan vencer las todavía importantes limitaciones del tratamiento antirretroviral actual.

Palabras clave:

Infección por el VIH. Niños. Tratamiento antirretroviral.

UPDATE ON ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN HIV INFECTION

In recent years, major advances have been made in the care of HIV-infected children, particularly in antiretroviral treatment, which have dramatically improved survival and quality of life. The goal of highly active antiretroviral

therapy (HAART), which includes at least three potent drugs, is the maximal and most durable suppression of viral replication possible, which is often not achieved despite clear immunologic and clinical improvement. There are still major barriers to achieving this goal, mainly the difficulty of permanent adherence to complex regimens and treatment-related toxicities. Adverse events are frequent, including a high prevalence of metabolic complications with unknown consequences in the future. These drawbacks of antiretroviral treatment are leading to a more conservative initial approach, as well as to research into simpler and less toxic therapeutic options. New strategies should continue to be developed to overcome the still important limitations of current antiretroviral treatment.

Key words:

HIV infection. Children. Antiretroviral treatment.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han producido grandes avances en la prevención y el tratamiento de la infección virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) tanto en adultos como en niños, sobre todo desde el desarrollo y la mejora en la utilización de las potentes terapias antirretrovirales actuales¹. No obstante, a su vez, se han cumplido las previsiones más pesimistas y la pandemia continúa propagándose de forma devastadora por todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales de 2002, de los 42 millones de personas infectadas en el mundo, se estima que 3 millones corresponden a niños², de los cuales, sólo una muy pequeña proporción tiene acceso al tratamiento antirretroviral actual. En España, a pesar de la recomendación de cribado universal a la embarazada, en ocasiones no se detecta la

Correspondencia: Dr. J.T. Ramos Amador.

Unidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.

Hospital 12 de Octubre. 28041 Madrid. España.

Correo electrónico: jramos.hdoc@salud.madrid.org

Recibido en abril de 2003.

Aceptado para su publicación en octubre de 2003.

infección en la madre, o no se optimizan todas las medidas preventivas posibles³, y continúan produciéndose nuevas infecciones por transmisión vertical, que es la forma de contagio más frecuente en el niño^{4,5}. Además, también hay que tener en cuenta a la creciente población inmigrante, y al niño adoptado, que tienen una prevalencia más elevada de la infección, lo cual, unido a la mayor supervivencia alcanzada con la terapia antirretroviral actual, se traduce en un aumento en el número de niños infectados en nuestro país. De los 65.025 casos acumulados de sida en España hasta finales de 2002, 979 (1,5%) corresponden a menores de 13 años⁵.

La infección por VIH en la infancia presenta una peculiaridad específica, como el hecho de ser con frecuencia una enfermedad familiar, y precisa de la colaboración de un equipo multidisciplinario para abordar los grandes retos clínicos y psicosociales de la enfermedad. El tratamiento antirretroviral indicado en la actualidad debe ser múltiple mediante el denominado tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Este grupo de terapias consiste en la combinación de fármacos de gran potencia, habitualmente con 3 fármacos que suelen pertenecer a dos y en ocasiones a las tres familias básicas frente al VIH: los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y no análogos de nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de proteasa (IP)¹.

Desde la introducción del TARGA en el niño se ha experimentado una disminución del número de ingresos hospitalarios, y una mejoría en algunas manifestaciones organoespecíficas de la enfermedad, con disminución de la progresión a sida que ha conducido a un aumento franco en la supervivencia⁶⁻⁸. La mayoría de los niños reciben TARGA y están asintomáticos, llevan una vida normal, y el recuento de linfocitos CD4 (sobre todo células *naïve* CD45RA+) continúa aumentando varios años después del inicio de la terapia⁹. En la actualidad, la mayoría de los niños en nuestro país recibe TARGA, y en torno a un 60% presentan carga viral plasmática indetectable (menor de 400 copias/ml de ARN de VIH), por lo que precisan tratamientos de rescate complejos en algunos casos¹⁰. A pesar de la gran eficacia del TARGA, persisten grandes barreras para mantener una máxima supresión de la replicación viral, entre los que se destacan la dificultad de adherencia permanente, con pautas complejas y, con frecuencia, de sabor desagradable, con un elevado número de comprimidos o gran volumen de suspensión¹¹, la necesidad de apoyo psicosocial, sobre todo en adolescentes, y la posible toxicidad de la medicación¹². Hasta ahora, la causa principal de fracaso virológico en el niño ha sido el mal cumplimiento con el tratamiento¹³, existiendo una clara asociación entre respuesta y adherencia a la terapia¹⁴. No obstante, otros factores influyen en la peor respuesta al tratamiento observada en el niño respecto al adulto. En el niño, la evolución de la enfermedad es más agresiva y los valores de carga viral más

elevados que en adultos. A pesar de ello, en el niño existe un retraso en la disponibilidad de antirretrovirales por la necesidad de preparados pediátricos apropiados y de estudios específicos para cada edad de farmacocinética y toxicidad¹. Por otro lado, al igual que en el adulto, comienza a describirse una mayor incidencia de toxicidad a corto y medio plazo de la medicación, con unas consecuencias futuras preocupantes, lo que ha motivado la tendencia actual más conservadora a la hora de iniciar el tratamiento¹⁵.

Las alteraciones metabólicas asociadas al TARGA también son frecuentes en el niño¹², en quien son frecuentes las hiperlipemias, sobre todo con regímenes que incluyen IP, predominando la hipercolesterolemia sobre la hipertrigliceridemia^{12,16}. Aunque en niños es menos frecuente la hipertrigliceridemia, con la combinación lopinavir/tritonavir es habitual un aumento moderado de triglicéridos que, en algunos casos individuales, puede ser muy importante^{16,17}. Asimismo, aunque la diabetes es excepcional, no es infrecuente la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la insulina con regímenes que incluyen IP^{12,16}. La prevalencia de hiperlactatemia en el niño se desconoce, aunque no es infrecuente un aumento moderado de lactato en niños tratados con ITIAN, de forma asintomática, y de dudoso valor predictivo. Aunque se han descrito casos graves de acidosis metabólica asociados a ITIAN¹⁸, los cuadros sintomáticos son infrecuentes¹². Al igual que en adultos, no parece justificada la determinación sistemática de lactato en el niño asintomático en tratamiento.

Aunque en niños existe menor información respecto a la incidencia y gravedad de los síndromes de redistribución de la grasa, en gran parte por la ausencia de una definición común, y por la dificultad de estudio en la distribución de la grasa en un organismo cambiante con la edad, con las técnicas de imagen se aprecia que también constituyen un problema común, mucho más de lo que se sospecha por la práctica clínica^{19,20}. La prevalencia de lipodistrofia en niños tratados con TARGA durante períodos prolongados oscila entre el 18 y el 33%, siendo más común en niñas adolescentes^{12,16,19-22}, y en relación con la duración del tratamiento²³. Los cambios en la imagen corporal y la consiguiente estigmatización tienen un impacto psicológico y social negativo que afecta la calidad de vida de los pacientes, y puede contribuir a una mala adherencia al tratamiento y al fracaso terapéutico.

Otra posible complicación preocupante asociada al TARGA es la osteoporosis. Cuando se utilizan técnicas de imagen como densitometría por rayos X (DEXA), se aprecia una elevada prevalencia de pérdida de masa ósea, que oscila entre el 38 y 50%^{12,16,24}, con frecuencia en el rango de osteoporosis con el consiguiente riesgo de fracturas patológicas¹². Asimismo, y probablemente por un mecanismo patogénico diferente a la osteopenia, en el adulto la necrosis avascular de cadera es mucho más fre-

TABLA 1. Recomendaciones europeas de inicio de terapia antirretroviral en niños

<p>A. Niño menor de 1 año</p> <p>1. Siempre iniciar terapia antirretroviral en cualquiera de las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> Categoría clínica C Porcentaje de CD4 < 20 % Descenso rápido (independientemente de su valor) Carga viral plasmática persistentemente elevada (> 6 log₁₀) <p>2. Considerar el inicio de la terapia antirretroviral en cualquier niño a esta edad, independientemente de la situación clínica o inmunológica</p>
<p>B. Niño mayor de 1 año</p> <p>1. Siempre iniciar terapia antirretroviral cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> Categoría clínica C o Categoría inmunológica 3 (CD4 < 15 %) <p>2. Considerar el inicio de la terapia antirretroviral cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> Categoría clínica B o Linfocitos CD4 menor del 20 % o Carga viral plasmática elevada (> 5 log₁₀) <p>3. Diferir la terapia antirretroviral cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> Categoría clínica N o A, y Linfocitos CD4 por encima del 20 % y Carga viral baja (< 5 log₁₀ en mayores de 1 año)

cuenta que en la población general²⁵, y en niños hay datos epidemiológicos que sugieren que también podría ser más común²⁶.

Es obvio que las complicaciones metabólicas están comprometiendo gravemente los beneficios obtenidos con el tratamiento antirretroviral, y dadas las consecuencias tan negativas a medio y posiblemente a largo plazo de éstas, es de capital importancia continuar investigando extensamente en su patogenia, prevención y tratamiento²⁷. Por ello, la tendencia actual es retrasar el inicio de la terapia antirretroviral hasta que exista un riesgo evidente de progresión. Se deben utilizar los fármacos con menor toxicidad teórica posibles, y se están investigando protocolos de interrupciones del tratamiento o pautas de simplificación, cuyo objetivo fundamental es reducir toxicidad^{15,27,28}.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Momento de inicio del TARGA

Al igual que en el adulto²⁸, las recomendaciones actuales apuntan hacia una terapia más conservadora para iniciar TARGA, indicándose cuando exista evidencia de un riesgo de progresión clínica^{15,29}. En niños, siempre es necesario considerar la edad en la valoración del riesgo de progresión en un paciente determinado, y en la necesidad de inicio de profilaxis de infecciones oportunistas y de TARGA o en su modalidad. Según el documento de consenso europeo está indicado el inicio de TARGA en todo niño en categoría clínica C o con inmu-

nosupresión grave (linfocitos CD4 < 15 %), por el riesgo franco de progresión o muerte en ambas situaciones (tabla 1)¹⁵. A diferencia de las guías pediátricas americanas, que no han variado su posición en los últimos años, y siguen recomendando tratar a la gran mayoría de niños²⁹, el grupo europeo establece tan sólo como indicación relativa y no absoluta (consideración de tratamiento) el inicio de la terapia en niños en el primer año de vida, en casos con sintomatología moderada (categoría B), inmunosupresión intermedia (CD4 entre 15-20 %), o elevada carga viral (> 100.000 copias/ml); mientras que en el niño asintomático, con CD4 por encima del 20 % se recomienda diferir la terapia, y monitorizar estrechamente¹⁵. Ambas guías coinciden en la indicación de iniciar el tratamiento en niños mayores de 1 año en categorías clínica C o inmunológica 3 (porcentaje de CD4 < 15 %). Para la mayoría de los clínicos, en los primeros meses de vida es importante el inicio de la terapia con objeto de evitar el deterioro inmunológico y la diseminación del virus, y por la imposibilidad de distinguir a la mayoría de los niños asintomáticos con futura progresión rápida de la enfermedad, ni por los CD4 ni la carga viral, debido al gran solapamiento entre los progresores rápidos y los que no lo son^{15,29,30}. Pueden ocurrir infecciones oportunistas o encefalopatía incluso con un porcentaje de CD4 superior al 25 %³¹. Además existe evidencia del cambio tan marcado en la evolución de la enfermedad que ha supuesto el inicio de TARGA precozmente³². Habitualmente, se inicia tratamiento tan pronto como se confirma el diagnóstico, aunque la respuesta inmunitaria específica en niños tratados en el primer año podría ser peor cuanto más precoz sea la introducción del TARGA³³. Por ello, podría considerarse el inicio entre los 6 y 12 meses en el niño asintomático con una terapia orientada por un estudio de resistencias previo, dado el posible riesgo de que el niño haya sido infectado por cepas resistentes, sobre todo en cuando la madre recibió TARGA durante la gestación³⁴.

Asimismo, la mayoría de los clínicos indican TARGA al niño en categoría clínica B. Si bien esta categoría engloba un grupo heterogéneo de niños con manifestaciones variables de gravedad, la experiencia, aún muy limitada, con TARGA demuestra que no sólo se reduce la incidencia de manifestaciones clínicas en categoría B⁸, sino que además pueden revertir algunas de las presentes³⁵.

Las guías europeas están basadas en una revisión exhaustiva de la evidencia disponible, incluyendo un reciente metaanálisis el que se analiza el riesgo de progresión a sida o muerte de unos 4.000 niños no tratados, o que habían recibido sólo zidovudina, pertenecientes a 17 estudios europeos y americanos. En este trabajo se aprecia que el riesgo de progresión a sida a los 12 meses, en mayores de 2 años, aumenta de manera considerable con un porcentaje de CD4 basal inferior al 20 %, siendo sólo del 6 % por encima de este nivel³¹. El equi-

valente de un valor de 350 cél./ μ l en el adulto, sería un porcentaje del 20 % en niños, mientras que 200 cél./ μ l equivaldrían al 14 %³⁶. Cuando el recuento absoluto de linfocitos totales es inferior a 3.000, se debe ser cauto en la interpretación del porcentaje de CD4, pues no es tan buen predictor de progresión³¹. Asimismo, según el estudio referido, el riesgo de progresión está en torno al 5 % con una carga viral basal inferior a 10^5 copias/ml, aumentando 4 veces con un valor por encima de 10^6 copias/ml³¹. Varios estudios han demostrado el valor predictivo independiente de la carga viral de progresión a sida o muerte^{8,30}. No obstante, el porcentaje de CD4 es un marcador de progresión y de aparición de infecciones oportunistas más robusto que la carga viral³¹. Aunque la carga viral podría ser una consideración del momento de inicio de la terapia, más bien puede ser de utilidad en cuanto a la frecuencia de monitorización de CD4, al tipo de TARGA o como evaluación de la respuesta al mismo^{15,29}.

Tipo de TARGA

Primer año de vida

Hasta ahora, aún alcanzando el objetivo de preservar la cifra de linfocitos CD4 y mantener al niño asintomático, el objetivo pretendido de máxima supresión de carga viral se ha obtenido en menos de la mitad de los casos en lactantes, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica^{32,37}. Varios factores pueden influir en la insuficiente respuesta alcanzada, que incluyen la elevadísima carga viral del niño en los primeros meses de vida, la dificultad de cumplimiento, y la gran variabilidad farmacocinética de los IP a esta edad, incluso con dosis altas. Este último parece el factor fundamental con nelfinavir³⁸, y posiblemente con otros IP, menos estudiados. Por ello, se están intentando potentes pautas de ahorro de IP con 4 fármacos. Los mejores resultados obtenidos hasta ahora se han logrado con un protocolo en el que se combinan zidovudina, lamivudina, abacavir y nevirapina en los primeros meses de vida. En 21 niños así tratados, en su mayoría sintomáticos, se alcanzó carga viral menor de 400 copias/ml en 18 de ellos a las 48 semanas, debiendo suspender la terapia 3 niños por toxicidad³⁹.

Aun con las consideraciones previas, una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento, el objetivo sigue siendo el mismo: alcanzar la máxima supresión de la replicación viral durante el mayor tiempo posible. Para alcanzar este objetivo, es evidente la necesidad de colaboración entre un equipo multidisciplinario que coordine la instauración y el cumplimiento de una terapia individualizada. Debe ponerse en la balanza los riesgos y los beneficios de una terapia determinada, teniendo en cuenta la edad, la sintomatología del paciente, estado de inmunosupresión, carga viral, sospecha del grado de adherencia, resistencias y posible toxicidad. Puede ser de gran utili-

dad la obtención de una prueba de resistencias previa al inicio del tratamiento. En el niño menor de 1 año en quien se prevea buena adherencia, la pauta cuádruple antes referida puede ser una excelente combinación de primera elección. En el niño coinfectado por el virus C podría aumentar la toxicidad de nevirapina, y habría que considerar la opción de 2 ITIAN y 1 IP. Los IP de elección a esta edad serían nelfinavir, con el que hay más experiencia, en dosis de 150 mg/kg/día cada 12 h o la combinación de lopinavir con dosis bajas de ritonavir en mayores de 6 meses, fármaco con el que hay menos experiencia¹⁷. En ambas situaciones sería ideal monitorización de las concentraciones terapéuticas¹⁵. Ni ritonavir, por su mala tolerancia, ni otros IP, por su ausencia de preparados pediátricos o necesidad de pautas cada 8 h, parecen alternativas válidas. La pauta de 3 ITIAN, incluyendo abacavir, es bien tolerada⁴⁰, aunque es una combinación menos potente y no recomendada a esta edad.

Después del primer año

Aunque existen argumentos a favor y en contra de la inclusión de un IP frente a un ITINN, no hay estudios comparativos entre los IP actuales frente a efavirenz o nevirapina. Ya ha comenzado un estudio multicéntrico pediátrico (PENPACTG 1) que pretende responder a esta cuestión⁴¹. Pasado el primer año, las combinaciones consideradas de elección encuentran la limitación de la poca información existente de dosis y farmacocinética de efavirenz en niños pequeños, así como la escasez de datos y la falta de aprobación del preparado en solución. Por lo tanto, en menores de 4 años no se recomienda efavirenz¹⁵, y se debería comenzar por 2 ITIAN y 1 IP, o bien 2 ITIAN y nevirapina a dosis al menos de 300 mg/m²/día, necesarias para alcanzar concentraciones terapéuticas y asociadas a una mejor respuesta virológica⁴². En los mayores de esta edad, en los que ya existen más datos de eficacia, seguridad y farmacocinética de efavirenz⁴³, otra posibilidad sería una pauta de ahorro de IP con 2 ITIAN y 1 ITINN como efavirenz o nevirapina¹⁵. Entre los ITIAN, la combinación lamivudina (3TC) y abacavir ha demostrado una elevada actividad antirretroviral en el estudio PENTA 5 en niños sin terapia previa, superior a las combinaciones de zidovudina más lamivudina o zidovudina más abacavir⁴⁴. En este estudio se compara la eficacia de dos ITIAN (zidovudina, lamivudina o abacavir) asociados con nelfinavir o placebo, en 128 niños en situación clínica estable, con recuento basal de linfocitos CD4 elevados (22 %) y media de carga viral de 5,0 log₁₀. Los resultados han sido mejores en los brazos que han incluido abacavir, y se han encontrado la mayor potencia antirretroviral de este fármaco respecto a los otros ITIAN en niños que nunca han seguido tratamiento. En este ensayo, globalmente hasta el 64 % de los niños alcanzaron carga viral indetectable a las 48 semanas⁴⁴. En niños no tratados previamente, por consiguiente, la combinación

TABLA 2. Pautas recomendadas en la terapia de inicio en niños infectados por el VIH

<p>1. Primera elección Dos opciones igualmente válidas: A. Un IP + 2 ITIAN IP: en lactantes y niños pequeños: NFV o RTV o en mayores de 6 meses también lopinavir/ritonavir. ITIAN: asociaciones válidas con experiencia pediátrica: ZDV + ddI; ZDV + 3TC; ZDV + ABC; 3TC + ABC; ddI + d4T; d4T + 3TC</p> <p>B. Un ITIN + 2 ITIAN ITIN: nevirapina o efavirenz. *Con efavirenz escasez de datos en < 4 años, por ello sólo recomendado a partir de esta edad</p> <p>2. Segunda elección (pacientes seleccionados) -2 ITIAN + Abacavir No recomendados otros fármacos aprobados en adultos en terapia de inicio por escasez de datos pediátricos, ausencia de formulación pediátrica o necesidad de administración cada 8 h</p>
--

IP: inhibidor de proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NFV: nelfinavir; RTV: ritonavir; ZDV: zidovudina; ddI: didanosina; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; d4T: estavudina; ITIN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

lamivudina más abacavir puede ser una excelente opción en términos de potencia antirretroviral y seguridad. En niños no hay estudios comparativos con otras combinaciones de ITIAN, si bien la posible mayor toxicidad mitocondrial de estavudina (d4T) hace que las combinaciones con este fármaco sean menos atractivas¹⁹. Además, en adultos que no han seguido tratamiento, los resultados del ACTG 384 sugieren que la combinación de zidovudina más lamivudina más efavirenz podría tener una eficacia virológica superior a la combinación de didanosina (ddI) más lamivudina más efavirenz⁴⁵. A diferencia de las recomendaciones americanas, y basado en la elevada potencia antirretroviral de abacavir en pacientes libres de tratamiento, y los excelentes resultados obtenidos en el ensayo PENTA 5, las recomendaciones europeas incluyen abacavir entre las combinaciones de ITIAN para asociar a ITIN o IP en la terapia inicial¹⁵. No obstante, en niños, abacavir debe emplearse en regímenes de TARGA que contengan un ITIN o un IP. No hay datos que apoyen el empleo de abacavir en combinación de 3 ITIAN en niños, aunque esta terapia puede estar indicada en niños muy seleccionados con situación clínica estable, CD4 relativamente preservados (> 15 %) y carga viral relativamente baja (menor de 10⁵ copias/ml)⁴⁶.

De modo similar a la experiencia en adultos, con los IP se está generalizando la práctica de utilizar pautas potenciadas con una dosis pequeña de ritonavir como inhibidor enzimático, lo cual mejora el perfil farmacocinético del IP con niveles más elevados en el valle, y permite reducir el número de comprimidos o el volumen administrado y, en algunos casos, el número de dosis a una o dos

al día, y sin restricción dietética. En este sentido, la combinación de lopinavir con dosis bajas de ritonavir, es bien tolerada en el niño y tiene una elevada potencia antirretroviral¹⁷. Aunque no existen estudios comparativos con otros IP como en adultos⁴⁷, y la experiencia aún es limitada, los excelentes resultados obtenidos hasta ahora hacen que este fármaco se incluya entre los IP de primera elección junto a nelfinavir y ritonavir¹⁵, que existen todos en formulación pediátrica, si bien su posible alteración en el perfil lipídico es preocupante^{17,47}. En la tabla 2 se muestran los fármacos recomendados como terapia de inicio en niños¹⁵. Es posible que cuando se disponga de una mayor información de la seguridad, farmacocinética, dosis pediátrica y preparado en solución de tenofovir, éste pueda sustituir a uno de los ITIAN en las recomendaciones de terapia de inicio^{15,48}. Lo mismo puede que ocurra con la emtricitabina (FTC), que podría sustituir a lamivudina por su vida media intracelular más larga lo cual permitiría con mayor seguridad su administración una vez al día^{49,50}.

Terapia de rescate

En ausencia de máxima supresión de la carga viral, es indefectible que se seleccionen cepas resistentes a los fármacos empleados, cuya rapidez y grado dependerá del tipo de fármaco, y es posible que se acompañe de un ulterior deterioro inmunológico y clínico. Es habitual que se produzca una acumulación secuencial de resistencias genotípicas, que van paralelas a las fenotípicas. Estas cepas resistentes pueden tener una disminución de la capacidad replicativa y, por tanto, una menor virulencia⁵¹. En parte por esta razón, a pesar de la acumulación de resistencias con un régimen no completamente supresor, se observa un ascenso mantenido de CD4, si bien es previsible que sea transitorio y se acompañe de un ulterior deterioro inmunológico y clínico, y de ahí la necesidad de plantear un cambio terapéutico cuando existe fracaso virológico. Es necesario poner en la balanza los pros y las contras del cambio, entre los que se incluye las opciones de terapia existentes y futuras, adherencia al nuevo régimen y toxicidad. No está claro el mejor momento del cambio cuando se produce un fracaso virológico. Con frecuencia, el pediatra opta por mantener la terapia si el niño no tiene progresión clínica o inmunológica. En los ensayos iniciales de rescate en niños con experiencia previa en IP, los resultados virológicos han sido pobres, incluso con combinación de 2 IP⁵². Con los nuevos fármacos y estrategias farmacocinéticas actuales se están obteniendo mejores resultados. Después de uno o varios fracasos virológicos, con regímenes que contienen lopinavir/ritonavir se alcanza una mayor proporción de rescates que en controles históricos^{10,17}. En niños con fracaso al tratamiento previo, incluso en pacientes muy pretratados con IP, y con resistencias a éstos, la terapia de rescate con esta combinación asociado a un ITIN y 1 o 2 ITIAN, permite una

supresión mantenida en la mayoría de los niños^{10,17}. En la práctica clínica, con frecuencia se encuentran niños que han experimentado fracaso virológico a las tres familias de fármacos. En niños con experiencia previa extensa en IP, y la mayoría también en ITINN, una elevada proporción pueden aún responder a regímenes que incluyan lopinavir/ritonavir, según se desprende de un estudio multicéntrico español, en el que alrededor del 50% de los niños presentaron carga viral indetectable a las 48 semanas¹⁰. En este estudio abierto, en el que los niños ya tenían una extensa experiencia antirretroviral con carga viral basal en torno a 5 log₁₀, el número de mutaciones basales de resistencia fue predictivo de la respuesta, siendo ésta mejor cuando no existe pretratamiento con ITINN, y éstos pueden incluirse en el nuevo régimen de rescate^{10,17}.

En el ensayo PENPACT 1 se pretende dar respuesta a si es preferible un cambio precoz (rebrote de carga viral > 1.000 copias/ml) frente a cambio más tardío (carga viral > 30.000 copias/ml)⁴¹. En la práctica clínica, si se decide un cambio terapéutico, debe sustituirse el mayor número de fármacos posible, y debe ser guiado por un test de resistencias genotípicas⁵³, si bien su papel en el niño aún no está definitivamente establecido. Actualmente hay un ensayo europeo en curso (PENTA 8 o PERA) que pretende conocer el valor predictivo del estudio de resistencias basal y el cambio terapéutico dirigido en la evolución⁴¹.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El conjunto de fármacos disponible actualmente ha aumentado de manera considerable, al igual que el arsenal de nuevos y necesarios antirretrovirales en desarrollo. Asimismo, se está investigando utilizar fármacos ya aprobados con mejoría en la aplicación de sus propiedades farmacocinéticas. Cuando se disponga de más información, es posible que se puedan combinar fármacos una vez al día, lo cual sería un importante avance en el cumplimiento y calidad de vida del niño. En este sentido, efavirenz, ddI, FTC y tenofovir pueden administrarse una vez al día con seguridad, y probablemente en niños *naïve* 3TC y nevirapina, como ya está aprobado en adultos. Hay estudios en curso con otros fármacos como los nuevos IP atazanavir y fosamprenavir⁵⁰. Existen una gran variedad de fármacos en desarrollo con muy buenas perspectivas y resultados preliminares en cuanto a actividad frente a cepas de VIH multiresistentes a IP, como tipranavir⁵⁴, o a ITINN como el TMC 125⁵⁵. Existen nuevos fármacos en desarrollo dirigidos frente a las tres dianas enzimáticas (retrotranscriptasa, integrasa y proteasa), y antagonistas de la entrada, entre los que se incluyen los antagonistas de correceptores (CCR5 y CXCR4), o bloqueantes de la unión de gp120 con el receptor CD4, o los inhibidores de fusión, como el T-20⁵⁰, ya disponible en niños por uso compasivo.

Por otro lado, se está ensayando la estrategia de estimular una respuesta inmunitaria específica frente al virus. En este sentido, aunque en adultos las interrupciones programadas de tratamiento no han dado los frutos que cabría esperar, la interrupción puede tener un papel para disminuir toxicidad, el coste y la mejora de calidad de vida del paciente asintomático con recuperación inmune, con vigilancia estrecha para la reintroducción de la misma pauta de TARGA u otra mejorada una vez que se vuelva a la situación en la que esté indicado el tratamiento según las nuevas guías terapéuticas. Un grupo de niños que requiere evaluación del papel de la interrupción de TARGA es el del lactante tratado precozmente con máxima supresión de carga viral. En breve plazo comenzará un estudio europeo con este fin comparando la retirada programada frente a la continuación de tratamiento (PENTA 11)⁴¹. Ya se han iniciado estudios de inmunización específica. Algunos ensayos con vacunas elaboradas con proteínas de la envoltura (gp 120) o vectores vivos recombinantes (canarypox) se encuentran ya en desarrollo en ensayos en fase I-II en niños expuestos, y se ha documentado que son seguras y bien toleradas, aunque la respuesta inmunitaria específica es modesta⁵⁶.

En países occidentales, la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica en la que se plantean nuevos retos y dificultades. Con la colaboración de equipos multidisciplinarios, el niño-adolescente tendrá que afrontar la responsabilidad creciente de su propia salud para su paso a la etapa de adulto, con unas expectativas actuales mucho mejores que las ofrecidas hasta ahora.

BIBLIOGRAFÍA

- Ramos JT, Saavedra Lozano J, De José MI. Tratamiento de la infección por VIH en la infancia. *An Esp Pediatr* 1998;99:222-37.
- UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STD Surveillance. Report on the Global HIV/AIDS Epidemic. Estimación en Diciembre 2002 Ginebra: World Health Organization, 2002. Disponible en: <http://www.unaids.org>.
- Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, Domingo P, De José MI, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer embarazada. *Enf Inf Microb Clin* 2001;19:314-35.
- Ramos JT, Ruiz-Contreras J, Bastero R, Barrios C, Moreno P, Delgado R. Efectividad de la zidovudina en la reducción de la transmisión vertical del VIH. *Med Clin (Barc)* 2000;113:245-52.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia del SIDA en España. Actualización 31 Diciembre de 2002. Disponible en <http://www.msc.es>.
- Gortmaker S, Hughes M, Oyomopito R, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. Impact of introduction of protease inhibitor therapy on reductions in mortality among children and youth infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1522-8.
- De Martino MM, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000;284:190-7.

8. Sánchez-Granados J, Ramos JT, González-Tomé MI, Rojo P, Fernández de Miguel S, Ferrando P, et al. Impact of HAART on the survival and disease progression in HIV-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:863-7.
9. Gibb DM, Newberry A, Klein NJ, De Rossi A, Grosch-Woerner J, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-infected children. *Lancet* 2000;355:1331-2.
10. Ramos JT, Rojo P, Guillén S. Tratamiento antirretroviral en la infancia. En: Usieto R, editor. *Infección por VIH/SIDA. Avances en la optimización del tratamiento*. 1.ª ed. Madrid: CESA, 2003; p. 69-82.
11. Van Dike RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2002; 109(4):e61.
12. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:77-84.
13. Watson DC, Farley JJ. Efficacy and adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18: 682-9.
14. 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.
15. Sharland M, Castelli G, Ramos JT, Blanche S, Gibb D, on behalf of the PENTA steering committee. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children. *HIV Medicine* 2002;3:215-26.
16. Mellado MJ, González Montero R. Terapia antirretroviral y efectos adversos en pediatría. En: Ramos JT, editor. *Infección por VIH en pediatría. Biblioteca del SIDA*. 1.ª ed. Barcelona: Permanyer, 2001; p. 33-48.
17. Sáez-Llorens X, Violarì A, Deetz CO, Rode R, Gómez P, Handelsman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:216-23.
18. Church JA, Mitchell WG, González-Gómez I, Christensen J, Vu TH, Dimauro S, et al. Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr* 2001;138:748-51.
19. Arpadi S, Cuff P, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4-lymphocyte count and CD4-lymphocyte percentage and baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immune Def Syndr* 2001;27:30-4.
20. Brambilla P, Briccalli D, Sala N, Renzetti F, Manzoni P, Vanzulli A, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in the absence of clinical evidence of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2415-22.
21. Jaquet D, Lévine M, Ortega-Rodríguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000;14: 2123-28.
22. Amaya RA, Koezinetz CA, McMeaans A, Schwardwald H, Kline MA. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:405-10.
23. Viganò A, Mora S, Testolin C, Beccio S, Schneider L, Briccalli D, et al. Increased lipodystrophy is associated with increased exposure to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *J Acquir Immune Def Syndr* 2003;32:482-9.
24. Arpadi S, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. *J Acquir Immune Def Syndr* 2002;29:450-4.
25. Miller K, Masur H, Jones EC, Joe GE, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002;137:17-24.
26. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage S, Oleske J for the PACTG 219 Team. Avascular necrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG Study 219. *Pediatrics* 2002;109:1-8.
27. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Def Syndr* 2002;31:257-75.
28. Yeni P, Hammer S, Carpenter C, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult with HIV infection in 2002: Updated recommendations of the IAS-USA Panel. *JAMA* 2002;288:222-35. *J Acquir Immune Def Syndr* 2002;31: 257-75.
29. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Disponible en: <http://www.hivatis.org>. Acceso en Junio 2003.
30. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis* 1997;175:1029-38.
31. HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: Estimates according to CD4 percent, viral load and age. *Lancet* 2003;362:1605-11.
32. Faye A, Bertone C, Teglas JP, Chaix ML, Duard G, Firtion D, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *Pediatr Infect Dis* 2002;21:518-25.
33. Scott ZA, Chadwick EG, Gibson LL, Catalina MD, McManus MM, Yogev R, et al. Infrequent detection of HIV-1-specific, but not cytomegalovirus-specific, CD8(+) T cell responses in young HIV-1-infected infants. Young infants lack HIV-specific CD8+ T cell response. *J Immunol* 2001;167:7134-40.
34. De José MI, Ramos JT, Álvarez S, Muñoz-Fernández MA. Vertical transmission of HIV-1 variants to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Arch Intern Med* 2001;161:2738-9.
35. Saulsbury FT. Resolution of organ specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32: 464-8.
36. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Muñoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:2455-9.
37. Pediatric European Network for treatment of AIDS. A 72 week follow-up of HAART started in infants aged less than 3 months: CD4, viral load and drug resistance in the PENTA 7 study. *AIDS* 2004 (en prensa).
38. Litalien C, Faye A, Jacqz-Aigrain, Compagnucci A, Giaquinto C, Harper L, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis* 2003;22:48-55.
39. Lyall EGH, Head S, Walters MDS, Tudor-Williams G, for the Family HIV-team. Baby cocktail! – a palatable four drug combo for HIV infected infants. *AIDS* 2000;14:577.

40. Ramos JT, Sánchez-Granados JM, González Tomé MI. Infección por VIH en pediatría. En: MSD España, editor. Avances en la prevención y tratamiento de la infección VIH en el niño. 1.ª ed. Madrid: Team Pharma, 2001; p. 181-208.
41. PENTA News. Pediatric European Network for the Treatment of AIDS. Disponible en: www.ctu.mrc.ac.uk/penta.
42. Verweel G, Sharland M, Lyall H, Novelli V, Gibb D, Dumont G, et al. Nevirapine use in HIV-1 infected children. *AIDS* 2003;17:1639-47.
43. Starr SE, Fletcher CA, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors children infected with human immunodeficiency virus type-1. *N Engl J Med* 1999;341:1874-1.
44. Pediatric European Network for treatment of AIDS. A randomized trial evaluating 3 NRTI regimens with and without nelfinavir in previously untreated HIV-infected children: 48 week follow-up from the PENTA 5 trial. *Lancet* 2002;359:733-40.
45. Moreno S. Criterios para la elección del tratamiento antirretroviral. En: Usieto R, editor. Infección por VIH/SIDA. Avances en la optimización del tratamiento. 1.ª ed. Madrid: CESA, 2003; p. 39-82.
46. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-63.
47. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.
48. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: Results from a 48 week randomized, double blind study. *AIDS* 2002;16:1257-63.
49. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Raffi F, Rozenbaum W, Sereni D, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2001 15;183:1539-40.
50. Rubio R, Torralba M. Nuevos fármacos antirretrovirales. En: MSD España, editor. Avances en la prevención y tratamiento de la infección VIH en el niño. 1.ª ed. Madrid: Team Pharma, 2001; p. 143-59.
51. Martínez-Picado J, Saavara AV, Sutton L, D'Aquila RT. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1999;73:3744-52.
52. Hoffmann F, Notheis G, Wintergerst U, Eberle J, Gütlern L, Belohradsky BH. 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. Durant J, Clevenberg P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:2195-9.
54. Plosker GL, Figgitt DP. Tipranavir. *Drugs* 2003;63:1611-8.
55. Gulick RM. New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:186-93.
56. Ramos JT, Carreño P. Avances en la prevención y tratamiento en transmisión vertical del VIH. En: Usieto R, editor. SIDA. Hacia un tratamiento integral. 1.ª ed. Madrid: CESA, 2001; p. 49-64.