

# Inmunodeficiencias

 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS *pág. 131*

 JOSÉ TOMÁS RAMOS<sup>a</sup>  
Y PABLO ROJO<sup>b</sup>
<sup>a</sup>Unidad de Inmunodeficiencias.  
Departamento de Pediatría.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

<sup>b</sup>Departamento de Pediatría.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.  
España.

## Inmunodeficiencias adquiridas: sida

### Puntos clave

- El tratamiento antirretroviral de gran actividad disminuye la morbilidad, mejora algunas complicaciones organoespecíficas y aumenta la supervivencia del niño infectado.
- La causa principal de fracaso virológico es la incompleta adherencia al tratamiento y existe una clara asociación entre ésta y la respuesta.
- En el inicio del tratamiento y en la elección de éste debe ponerse en una balanza el riesgo de progresión frente al riesgo de complicaciones y adherencia de manera individualizada.
- Las frecuentes complicaciones metabólicas asociadas al TARGA ponen en riesgo la adherencia y el éxito terapéutico, con futuras consecuencias desconocidas y preocupantes.
- Si se decide iniciar TARGA, el objetivo debe ser la máxima supresión viral para preservar la función inmunitaria y la selección de resistencias.
- Es necesario realizar un test de resistencias antes de efectuar un cambio terapéutico para optimizar el nuevo régimen.

La población de niños con inmunodeficiencias adquiridas ha aumentado enormemente en las 2 últimas décadas, tanto por la pandemia de sida, como por el constante aumento en las indicaciones de tratamiento inmunosupresor y trasplantes, que ha ido paralelo al desarrollo de potentes fármacos inmunosupresores, lo que ha permitido aumentar la calidad de vida y supervivencia, a pesar de las complicaciones asociadas a la inmunosupresión. Globalmente, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa más frecuente de inmunodeficiencia adquirida en el niño y sobre ella se centra esta revisión. Con los nuevos tratamientos antirretrovirales de gran actividad, la infección VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, con un excelente pronóstico vital, sobre la que se plantean nuevos retos y dificultades.

### Características generales

A finales de 2002, se estima que existían 42 millones de personas infectadas por el VIH-1 en todo el mundo, de los que 3 millones correspondían a niños<sup>1</sup>. De ellos, solamente el 1% tiene acceso a los avances experimentados en la prevención y tratamiento de la enfermedad. Aun con la enorme eficacia alcanzada en la prevención de la transmisión del virus de la madre al feto, no siempre se aplican todas las medidas preventivas y, por ello, continúan existiendo nuevos casos de transmisión vertical, que sigue siendo la forma de contagio más frecuente en el niño<sup>2</sup>. El niño infectado por VIH plantea una serie de problemas clínicos y psicosociales, íntimamente relacionados, que requiere un abordaje multidisciplinario complejo en el que debe colaborar un buen número de profesionales. En países occidentales, el diagnóstico de infección puede hacerse con certeza

en los 3 primeros meses del posparto mediante técnicas de amplificación genética como la proteína C reactiva (PCR), que es muy sensible y específica. En la evaluación de un niño infectado se sigue la clasificación clínica e inmunológica de los Centers for Disease Control (CDC), en la que es fundamental considerar la edad en la interpretación del grado de inmunosupresión (tablas 1a y 1b). El tratamiento médico se basa en 3 pilares fundamentales: la prevención de infecciones, el tratamiento antirretroviral y la prevención y tratamiento de complicaciones.

### Tratamiento de la infección VIH

#### Prevención de infecciones

La prevención de infecciones se lleva a cabo completando un calendario vacunal, en el que se incluyen la vacuna antineumocócica conjugada, la vacuna de la varicela, habitualmente, y mediante profilaxis de infecciones oportunistas. En el primer año de vida, o cuando los linfocitos CD4 sean inferiores al 15%, está indicada la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y el cotrimoxazol es el fármaco de elección. Debido al descenso fisiológico experimentado con la edad en la cifra de linfocitos CD4, es preferible considerar el porcentaje de CD4, pues éste es menos variable. No existe tan buena asociación como en el adulto con el riesgo de infecciones oportunistas, particularmente en el primer año de vida.

#### Tratamiento antirretroviral

El tratamiento específico actual consiste en lo que denominamos terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Este grupo de terapias tiene en común la utilización de varios medicamentos de gran potencia, de forma conjunta. Generalmente, son 3 o más fármacos y

Lectura rápida



Características generales

Existe un aumento de la población infantil con VIH por la ausencia de efectividad completa en medidas preventivas para evitar la transmisión de la madre al niño y por un aumento de la población inmigrante.

Los recientes y grandes avances en prevención de la transmisión vertical y del tratamiento antirretroviral se han traducido en un aumento en la supervivencia y en la calidad de vida.

El niño infectado plantea una serie de problemas clínicos y psicosociales, íntimamente relacionados, que requiere un abordaje multidisciplinario complejo, en el que deben colaborar un buen número de profesionales.



Tabla 1a. Estadio de la clasificación de los CDC

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas (signos y síntomas)			
	Asintomáticos	Leves	Moderados	Severos
1. Normal	N1	A1	B1	C1
2. Moderada	N2	A2	B2	C2
3. Grave	N3	A3	B3	C3

Categoría inmunológica	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	Células/µl	%	Células / µl	%	Células / µl	%
1. Sin inmunodepresión	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2. Inmunodepresión moderada	750-1.499	15-24	500-999	1-24	200-499	5-24
3. Inmunodepresión grave	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

suelen pertenecer a 2 y, en ocasiones, a las 3 familias básicas frente al VIH: los inhibidores de retrotranscriptasa análogos de nucleósidos (ITIAN), los inhibidores de retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de proteasa (IP)<sup>3</sup> (tabla 2). Habitualmente, se administran en 2 tomas diarias, aunque algunos fármacos pueden utilizarse una vez al día.

En el niño continúan existiendo dificultades específicas, como la necesidad de preparados galénicos apropiados con estudios para cada edad de farmacocinética, de adherencia y de toxicidad de la medicación<sup>4</sup>. Tras el comienzo del TARGA en el niño, se ha experimentado una disminución del número de ingresos hospitalarios<sup>5,6</sup> y una mejoría en algunas manifestaciones organoespecíficas de la enfermedad<sup>6</sup>, con una disminución de la progresión a sida<sup>4,5,7,8</sup>. La esperanza de vida de los niños que tratamos se ha disparado y la mortalidad por la infección ha descendido de tal forma que la mayoría de los pacientes llega a la adolescencia con una buena calidad de vida y, muy probablemente, una buena parte de ellos alcanzará la vida adulta. El pronóstico depende, en gran medida, de lo temprano del diagnóstico. La mayoría de los niños con TARGA están asintomáticos, con un desarrollo normal, y el recuento de linfocitos CD4 continúa aumentando varios años después del inicio de la terapia<sup>9</sup>. Aunque más de la mitad de los niños tratados tienen una carga viral indetectable en plasma (< 400), en la actualidad<sup>10</sup> persisten grandes obstáculos para mantener una máxima supresión de la replicación viral a largo plazo, entre los que destacan: la dificultad de adherencia permanente<sup>11,12</sup>, con regímenes complejos y, con frecuencia, de sabor desagradable, con un elevado número de comprimidos o gran vo-

lumen de suspensión; la necesidad de apoyo psicosocial, sobre todo en adolescentes, y la posible toxicidad de la medicación<sup>13</sup>. En niños, se ha observado que la causa principal de fracaso viral es la incompleta adherencia al tratamiento<sup>11</sup>, con una clara asociación entre respuesta y adherencia a la terapia<sup>12</sup>.

Prevención y tratamiento de complicaciones

En la actualidad, han disminuido mucho las complicaciones sistémicas y organoespecíficas debidas al propio virus y a la inmunosupresión ocasionada, y predominan las complicaciones asociadas al TARGA. Desde la introducción de éste se ha observado un aumento en la prevalencia de alteraciones metabólicas, que son frecuentes en el niño. En niños, son comunes las hiperlipidemias y la hiperinsulinemia, sobre todo con regímenes que incluyen IP<sup>13,14</sup>. Los ITIAN pueden producir toxicidad mitocondrial<sup>13</sup>, con cuadros sintomáticos muy infrecuentes, aunque pueden ser muy graves<sup>15</sup>. Las alteraciones en la redistribución de la grasa corporal se presentan con una frecuencia mayor que la aparente por la sospecha clínica<sup>16,17</sup> y tienen un impacto psicológico y social negativo, que afecta a la calidad de vida de los pacientes y puede contribuir a una mala adherencia al tratamiento y al fracaso terapéutico<sup>13</sup>. Estas alteraciones de la grasa corporal se engloban en los llamados síndromes de lipodistrofia, que se caracterizan por pérdida de grasa periférica y acumulación de grasa central. Otra complicación frecuente, asociada al TARGA, es la pérdida de masa ósea, que es muy preocupante en el niño-adolescente, porque puede impedir que alcance una mineralización apropiada y que muestre una predisposición a las fracturas patológicas y a una osteoporosis futura<sup>18,19</sup>. La necrosis avascular de cadera es más

**Tabla 1b. Sistema de clasificación pediátrica de VIH revisado (1994): categorías clínicas**

**Categoría N: asintomáticos**

Niños que no tienen ningún síntoma o signo considerado como resultado de la infección por VIH, o tienen únicamente una de las condiciones listadas en la categoría A

**Categoría A: levemente sintomáticos**

Niños con 2 o más de las siguientes condiciones, pero ninguna de las condiciones listadas en las categorías B y C

Linfadenopatías ( $\geq 0,5$ cm en más de 2 sitios; bilateral equivale a un sitio)	Dermatitis
Hepatomegalia	Parotiditis
Esplenomegalia	Infección respiratoria alta, recurrente o persistente, sinusitis u otitis media

**Categoría B: moderadamente sintomáticos**

Niños que tienen otras condiciones que no están listadas en las categorías A o C, que son atribuidas al VIH. Ejemplos de condiciones incluidas en la categoría clínica B (pero no se limitan éstas):

Anemia ( $< 8\text{g/dl}$ ), neutropenia ( $< 1.000/\text{mm}^3$ ) o trombocitopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ), persistiendo en $\geq 30$ días	Bronquitis por HSV, neumonitis o esofagitis que comienza antes del mes de vida.
Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (único episodio)	Herpes zoster, que compromete al menos 2 episodios distintos, o más de un dermatoma.
Candidiasis, orofaríngea (p. ej., muguet) persistiendo por más de 2 meses en niños de edad $> 6$ meses	Leiomiomasarcoma
Miocardopatía	Neumonía intersticial linfocítica (NIL) o complejo hiperplasia linfocítica pulmonar.
Infección por citomegalovirus, que comienza antes del mes de vida	Nefropatía
Diarrea, recurrente o crónica	Nocardiosis
Hepatitis	Fiebre que dura más de un mes
Estomatitis por herpes simple (HSV) recurrente (p. ej., más de 2 episodios en un año)	Toxoplasmosis que comienza antes del mes de edad
	Varicela diseminada

**Categoría C: severamente sintomáticos**

Niños que tienen cualquier condición del listado, en la definición de caso para sida de 1987, con la excepción de NIL (que es una condición de la categoría B):

1. Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (2 cultivos positivos en un período de 2 años) como sepsis, meningitis, neumonía, artritis o abscesos de órganos internos.
2. Candidiasis esofágica o pulmonar.
3. Coccidiomicosis diseminada (en otra localización diferente del pulmón o los ganglios cervicales o hiliares)
4. Criptococosis extrapulmonar
5. Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea persistente  $> 1$  mes
6. Infección por citomegalovirus (CMV) en mayores de 1 mes (sin localizar en hígado, bazo o ganglios)
7. Encefalopatía (al menos uno de los siguientes hallazgos en los últimos 2 meses, en ausencia de otra enfermedad que pueda explicarlos): a) fallo en el desarrollo neurológico o involución psicomotora; b) microcefalia o atrofia cerebral demostrada por tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) en imágenes seriadas, en niños menores de 2 años; c) déficit motores, simétricos y adquiridos, manifestados por: parestesias, reflejos patológicos o alteraciones de la marcha.
8. Infección mucocutánea por herpes simple, con úlcera persistente de más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis en mayores de un mes
9. Histoplasmosis diseminada (en otra localización diferente del pulmón, o los ganglios cervicales o hiliares)
10. Sarcoma de Kaposi
11. Linfoma cerebral primario
12. Linfoma, tipo Burkitt, de células indiferenciadas o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido
13. Tuberculosis diseminada o extrapulmonar
14. Infecciones por otras especies de *Mycobacterium* (otras localizaciones, además de piel, pulmón, ganglios linfáticos hiliares o pulmonares)
15. Infección diseminada por *Mycobacterium avium*, *Kansasii* u otros
16. Neumonía por *Pneumocystis carinii*
17. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
18. Sepsis recurrente por *Salmonella* que no sea *S. typhi*
19. Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes
20. Síndrome caquético definido por: a) pérdida de peso mayor del 10% basal b) disminución de 2 percentiles de peso para la edad, en mayores de un año. c) peso inferior al percentil 5 en 2 controles consecutivos, con 1 mes de diferencia, más diarrea crónica (más de 2 deposiciones al día durante al menos un mes) o fiebre documentada, constante o intermitente, durante más de 1 mes.

**Lectura rápida**



En países occidentales, el diagnóstico de infección puede hacerse con certeza en los 3 primeros meses del posparto, mediante técnicas de amplificación genética como la proteína C reactiva (PCR), que es muy sensible y específica.

En la evaluación de un niño infectado se sigue la clasificación clínica e inmunológica de los Centers for Disease Control (CDC), en la que es fundamental considerar la edad en la interpretación del grado de inmunosupresión.

**Tratamiento médico**

El tratamiento médico se basa en 3 pilares fundamentales: prevención de infecciones, tratamiento antirretroviral y prevención y tratamiento de complicaciones.



## Lectura rápida



### Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), consiste en la combinación de al menos 3 fármacos potentes, que suelen pertenecer a 2 o 3 familias básicas frente al VIH: los inhibidores de retrotranscriptasa análogos de nucleósidos (ITIAN), los inhibidores de retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de proteasa (IP).

El objetivo del TARGA sigue siendo la máxima y más duradera supresión de la replicación viral, con objeto de evitar el deterioro inmunológico y clínico.

Persisten grandes barreras para conseguir y mantener una máxima supresión de la replicación viral a largo plazo, entre las que destacan: la dificultad de adherencia permanente y la posible toxicidad de la medicación.



**Tabla 2. Fármacos antirretrovirales en niños**

ITIAN	Inhibidores de la retrotranscriptasa ITINN	Inhibidores de proteasa
Zidovudina (ZDV) <sup>a</sup>	Nevirapina <sup>a</sup>	Saquinavir
Didanosina (ddl) <sup>a</sup>	Efavirenz <sup>a</sup>	Ritonavir <sup>a</sup>
Estavudina (d4T) <sup>a</sup>	Delavirdina <sup>b</sup>	Indinavir
Lamivudina (3TC) <sup>a</sup>		Nelfinavir <sup>a</sup>
Zalcitabina (ddC) <sup>b</sup>		Amprenavir <sup>a</sup>
Abacavir <sup>a</sup>		Lopinavir/r <sup>a</sup>

Fase III: tefonovir, fosamprenavir, atazanavir, tripanavir, T-20. Otros: interleucina 2 (IL 2).

<sup>a</sup>Preparado en solución.

<sup>b</sup>No disponible para niños en España.

frecuente que en la población general<sup>20</sup>, al igual que en el adulto infectado<sup>21</sup>.

Por consiguiente, los potenciales beneficios inmunológicos y virológicos del tratamiento deben ponerse en una balanza con relación a los problemas de adherencia, resistencia y toxicidad. Estas limitaciones y dificultades asociadas al TARGA están motivando un cambio de estra-

tegia, tanto respecto al momento de inicio como al tipo de fármacos, así como a la necesidad de estudio de protocolos de interrupciones de tratamiento o de pautas de simplificación con menos efectos adversos posibles y con una mejoría en el perfil metabólico<sup>4,22</sup>. Con el objeto de disminuir la toxicidad en el perfil lipídico y en la resistencia a la insulina, en la práctica clínica con frecuencia se realizan pautas de simplificación con sustitución de los IP por otros fármacos.

**Tabla 3. Recomendaciones europeas de inicio de terapia antirretroviral**

#### Niño menor de un año

##### 1. Siempre iniciar terapia antirretroviral en cualquiera de las siguientes circunstancias

Categoría clínica C

Porcentaje de CD4 < 20%

Descenso rápido (independientemente de su valor)

Carga viral plasmática persistentemente elevada (> 6 log<sub>10</sub>)

##### 2. Considerar el inicio de la terapia antirretroviral en cualquier niño a esta edad, independientemente de la situación clínica o inmunológica

#### Niño mayor de un año

##### 1. Siempre iniciar terapia antirretroviral cuando:

Categoría clínica C

Categoría inmunológica 3 (CD4 < 15%)

##### 2. Considerar el inicio de la terapia antirretroviral cuando:

Categoría clínica B

Linfocitos CD4 < 20%

Carga viral plasmática elevada (> 5 log<sub>10</sub>)

##### 3. Diferir la terapia antirretroviral cuando:

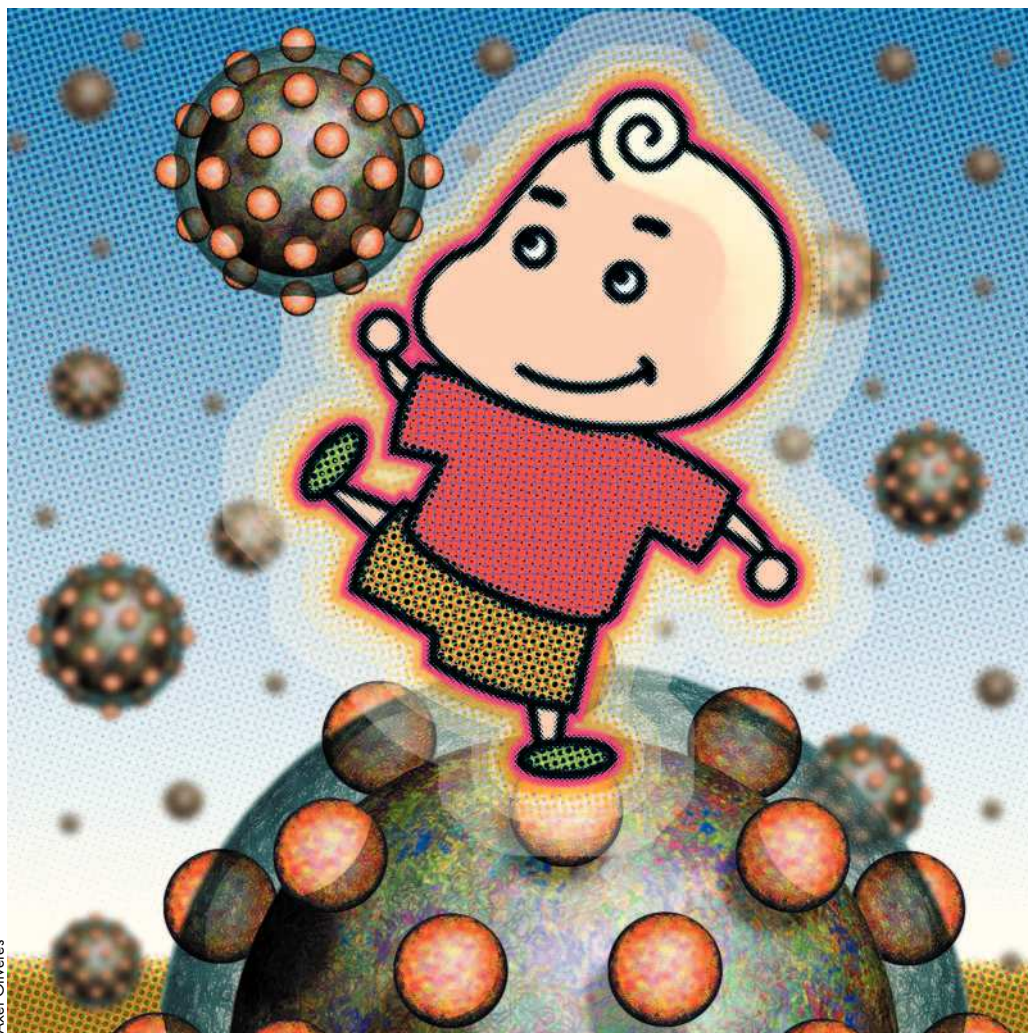
Categoría clínica N o A, CD4 por encima del 20% y carga viral baja (< 5 log<sub>10</sub> en mayores de un año)

### Indicaciones del inicio de tratamiento antirretroviral

Existe indicación de inicio de TARGA cuando hay un riesgo de progresión clínica<sup>4,23</sup>. 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 la modalidad de éste. En la evaluación del inicio de la terapia, se debe realizar un recuento de linfocitos CD4 y una cuantificación de la viremia plasmática mediante técnicas de amplificación de ácido ribonucleico (ARN) viral. Con el estudio inmunológico, se establece el grado de inmunodeficiencia y el riesgo de aparición de infecciones oportunistas y de su profilaxis. La carga viral determinará también el riesgo de progresión<sup>24,25</sup>. Aunque es un factor independiente de progresión, su mayor utilidad es evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral. Habitualmente, se recomiendan controles de CD4 y carga viral cada 3 meses, o más frecuentes en el paciente con carga viral elevada TARGA, pues la caída de CD4 puede ser muy marcada en esta situación<sup>4</sup>.

En la tabla 3 se reflejan las recomendaciones de tratamiento de acuerdo con el documento de consenso europeo<sup>4</sup>. Según este documento, el niño en categoría clínica C o con inmunosupresión grave (linfocitos CD4 < 15%) debería iniciar TARGA. Ambas categorías son potentes predictores de una mala evolución<sup>4,23</sup>. En el primer año de vida, ni los CD4 ni la carga viral plasmática permiten identificar a los niños con riesgo de progresión rápida, lo cual puede ocurrir incluso con un porcentaje de CD4 superior





Áxel Oliveres

al 25%, por lo que suele iniciarse la terapia<sup>25</sup>. A esta edad, el inicio de la terapia puede evitar el deterioro inmunológico y la diseminación del virus a santuarios como el sistema nervioso central. Si es posible, antes del inicio de la terapia se debería realizar un test de resistencias, por la posibilidad de que el niño haya sido infectado por cepas resistentes, sobre todo cuando la madre recibió TARGA durante la gestación<sup>26</sup>. El éxito en el tratamiento de los lactantes se complica enormemente por la diferente absorción y el metabolismo cambiante en los primeros meses de vida, lo que implica que se pueden necesitar dosis altas para conseguir valores terapéuticos y plantea la necesidad de supervisión de los valores terapéuticos a esta edad, al menos de los IP<sup>4</sup>. Las guías europeas están basadas en una revisión exhaustiva de la evidencia disponible e incluyen un reciente metaanálisis, en el que se analiza el riesgo de progresión a sida o muerte de unos 4.000 niños sin tratamiento o tratamiento sólo con zidovudina. En mayores de 2 años, un porcentaje de CD4 basal inferior al 20%, y una carga viral mayor de  $10^5$  copias/ml, son potentes predictores independientes de progresión a los 12 meses<sup>25</sup>. En ma-

yores de 2 años, el riesgo de progresión existe en el niño asintomático con CD4 superiores al 20% y carga viral menor de  $10^5$ , por lo que se recomienda diferir la terapia<sup>4</sup>.

#### Elección del tratamiento

Una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento, el objetivo debe ser el mismo que hasta ahora: la máxima y más duradera supresión de la carga viral plasmática, si bien no está claro cuál es la terapia antirretroviral óptima. Esta terapia debe ser individualizada, teniendo en cuenta la edad, la clínica del paciente, el estado de inmunosupresión, la carga viral, la sospecha del grado de adherencia, las resistencias y la posible toxicidad. Las recomendaciones europeas del tipo de terapia de inicio se reflejan en la tabla 4. Habitualmente, se indica tratamiento con la combinación de 2 ITIAN y 1 IP en los menores de 4 años, mientras que, por encima de esta edad, es igualmente válida la combinación de 2 ITIAN y 1 ITINN<sup>4</sup>. Entre las combinaciones de ITIAN, la pauta abacavir y 3TC es muy potente y bien tolerada<sup>27</sup>. La estavudina (d4T) se debería evitar, en lo posible, en las pautas de inicio por el mayor riesgo de toxicidad mitocondrial<sup>16</sup>. Con

#### Lectura rápida



También se han realizado avances importantes en la adherencia, con posibles pautas de fármacos en la actualidad, una o dos veces al día en solución o con menor número de comprimidos y con mejor tolerancia.

#### Efectos adversos del tratamiento

Los efectos adversos del tratamiento son frecuentes y son comunes las hiperlipidemias, los síndromes de lipodistrofia, hiperinsulinemia y osteopenia; y raros cuadros de hiperlactatemia secundaria a toxicidad mitocondrial por los ITIAN.



## Lectura rápida



### Indicaciones de tratamiento

La tendencia actual para el inicio del tratamiento es más conservadora. Se recomienda retrasar el inicio de TARGA en niños con pocos síntomas (clase N o A), CD4 > 20% y carga viral plasmática < 100.000 copias/ml de ARN de VIH.

### Elección del tratamiento

La terapia antirretroviral debe ser individualizada.

### Consideraciones sobre el cambio de tratamiento

Persisten numerosos interrogantes respecto a cuándo cambiar la terapia, el papel de la supervisión de fármacos, la seguridad de las estrategias de simplificación y las interrupciones del tratamiento o inmunoterapia.

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 y permite reducir el número de comprimidos o el volumen a administrar 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 la máxima potencia antirretroviral entre los IP disponibles<sup>28,29</sup>.

### Consideraciones sobre el cambio del tratamiento antirretroviral

Incluso con la excelente respuesta clínica e inmunológica obtenida en la mayoría de los niños con TARGA, en ausencia de máxima supresión de la carga viral, la norma es la selección de cepas resistentes a los antirretrovirales utilizados, cuya rapidez y grado va a depender del tipo de fármaco y es posible que se acompañe de un ulterior deterioro inmunológico y clínico. A pesar de la acumulación de resistencias con un régimen no completamente supresor, con frecuencia se opta por mantener la terapia si el niño no tiene progresión clínica o inmunológica. Es necesario poner en una balanza los pros y contras del cambio, entre los que se incluyen las opciones de terapia

presentes y futuras, la adherencia al nuevo régimen y la toxicidad<sup>4</sup>. No obstante, la mayoría de niños están siendo tratados en la actualidad con TARGA y, con frecuencia, no se ha alcanzado la máxima supresión viral; por lo que es posible que sobrevenga un ulterior deterioro inmunológico y, posteriormente, clínico, a no ser que se empleen nuevos fármacos o estrategias terapéuticas.

No está claro el mejor momento del cambio terapéutico cuando se produce un fracaso virológico. En la práctica clínica, si se decide un cambio terapéutico, debe sustituirse el mayor número de fármacos posible y éste debe ser guiado por un test de resistencias genotípicas<sup>30</sup>. Aunque, en adultos, las interrupciones programadas de tratamiento no han dado los frutos que cabría esperar como estímulo de respuesta inmunitaria específica, la interrupción puede jugar un papel en la disminución de la toxicidad y del coste, así como mejorar la calidad de vida del paciente asintomático con recuperación inmunitaria, con una vigilancia estrecha para la reintroducción de la misma pauta de TARGA u otra mejorada cuando se vuelva a la situación en la que esté indicado el tratamiento según las nuevas guías terapéuticas<sup>4,22</sup>.

### Futuros tratamientos

Está por determinar el papel de la inmunoterapia, en la que se incluyen las vacunas terapéuticas. Algunos ensayos con vacunas elaboradas con proteínas de la envoltura (gp 120) o vectores vivos recombinantes (canarypox) se desarrollan en ensayos, en fase I-II, en niños expuestos y se han documentado que son seguras y bien toleradas, aunque la respuesta inmunitaria específica es modesta<sup>31</sup>.

Por otro lado, el arsenal terapéutico disponible actual ha aumentado considerablemente, al igual que el conjunto de nuevos y necesarios fármacos en desarrollo. Asimismo, se está investigando utilizar fármacos ya aprobados, con una 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 la calidad de vida del niño. El paso de agentes en fase de investigación a la práctica clínica tardará unos pocos años, siempre algo más en niños, pero es necesario para ofrecer las mejores opciones posibles. En países occidentales, la infección VIH se ha convertido en una enfermedad crónica sobre 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 existentes hasta ahora.

**Tabla 4.** Pautas recomendadas en la terapia de inicio en niños

#### Primera elección

Existen 2 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 + ddl; ZDV + 3TC; ZDV + ABC; 3TC + ABC; ddl + d4T; d4T + 3TC

##### b) Un ITINN + 2 ITIAN

ITINN: nevirapina o efavirenz<sup>a</sup>.

#### Segunda elección (pacientes seleccionados)

##### 2 ITIAN + abacavir

No se recomiendan otros fármacos aprobados en adultos en terapia de inicio, por la escasez de datos pediátricos, ausencia de formulación pediátrica o necesidad de administración cada 8 h

ABC: abacavir; ddl: didanosina; NFV: nelfinavir; IP: inhibidor de proteasa; ITIAN: inhibidores de retrotranscriptasa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos; RTV: ritonavir; ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina; d4T: estavudina.

<sup>a</sup>Con efavirenz existe escasez de datos en < 4 años, por lo cual sólo está recomendado a partir de esta edad.



# Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STD Surveillance. Report on the Global HIV/AIDS Epidemic. Ginebra: World Health Organization, 2002. Disponible en: <http://www.unaids.org>.
- Ramos JT, Saavedra Lozano J, De José MI. Tratamiento de la infección por VIH en la infancia. An Esp Ped 1998;99:222-37.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sánchez-Granados J, Ramos JT, Rojo P, González-Tomé MI, 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.
- Gibb DM, Newberry A, Klein N, De Rossi A, Grosch-Woerner I, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-infected children. Lancet 2000;355:1331-2.
- Ramos JT, Beceiro J, Calvo C, Ciria L, De José MI, Mellado MJ, et al. Effect of HARRT on CD4 and viral load in HIV-1 infected children: a cross-sectional study. 2nd International AIDS Society Congress [abstract 1087]. Paris: 2003.
- 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:e6.
- Gibb DM, Goodall RL, Giacommet 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.
- Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. Pediatr Infect Dis J 2003;22:77-84.
- Ramos JT, García L, Rojo P, Ruano C, Ruiz Contreras J, Hawkins F. High prevalence of metabolic abnormalities in HIV-infected children treated with HAART. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections [abstract 772]. Boston: 2003.
- 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 a HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. J Pediatr 2001;138:748-51.
- Arpadi S, Cuff P, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lypodystrophy 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 Immun Def Syndr 2001;27:30-4.
- Brambilla P, Bricalli 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.
- 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.
- 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.
- Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage S, Oleske J for the PACTG 219 Team. Avascular necrosis of the hip (Leggs-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG Study 219. Pediatrics 2002;109:1-8.
- 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.
- 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.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [consultado en noviembre de 2001]. Disponible en: <http://www.hivatis.org>
- 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.
- Duong T, on behalf of HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Predictive value of CD4 count and viral load for disease progression in untreated HIV-infected children [en prensa]. Lancet: 2003.
- 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.
- Pediatric European Network for treatment of AIDS. A randomized trial evaluating 3 NRTI regimens with and without zidovudine in previously untreated HIV-infected children: 48 week follow-up from the PENTA 5 trial. Lancet 2002;359:733-40.
- Sáez-Llorens X, Violarí 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.
- Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus zidovudine for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med. 2002;346:2039-46.
- Durant J, Clevenberg P, Halfon P, Delgudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. Lancet 1999;353:2195-9.
- McFarland E, Johnson D, Fenton T, Muresan P, McNamara J, Hawkins E, et al. A phase I/II study of the safety and immunogenicity of an HIV-1 ALVAC vaccine in infants born to HIV-infected mothers. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections [abstract 99]. Boston: 2003.

## Bibliografía recomendada

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.

*Documento de consenso de varias sociedades científicas españolas, en el que se analiza la situación actual de la transmisión vertical en países occidentales y subdesarrollados y las recomendaciones en diferentes situaciones para una máxima efectividad en la prevención de la transmisión de la madre al niño.*

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.

*Este estudio observacional, el primero publicado, analiza el impacto del TARGA en la evolución de los niños con infección VIH. Se observa una reducción en los ingresos hospitalarios, una mejoría en la calidad de vida, un descenso en la incidencia de sida y una disminución en la mortalidad en los nacidos a partir de 1996, coincidente con la introducción del TARGA en la clínica.*

Duong T, on behalf of HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Predictive value of CD4 count and viral load for disease progression in untreated HIV-infected children. [en prensa]. Lancet 2003.

*Metaanálisis en el que se analiza el riesgo de progresión a sida o muerte de unos 4.000 niños sin tratamiento, o sólo con zidovudina. Se aprecia que el riesgo de progresión a sida a los 12 meses, en > 2 años, aumenta de manera independiente, con un porcentaje de CD4 > al 20% y con una carga viral > 100.000 copias/ml.*

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.

*Documento de consenso europeo, de recomendaciones del momento de inicio y del tipo de TARGA, basado en la evidencia disponible del riesgo de progresión y de las complicaciones. El documento aporta el cambio actual a una actitud más conservadora, al igual que ocurre con las recomendaciones de adultos.*

Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. Pediatr Infect Dis J 2003;22:77-84.

*Excelente artículo de revisión, que aporta los datos existentes respecto a las complicaciones metabólicas asociadas a la infección VIH y a los diferentes antiretrovirales en el niño y las compara con las del adulto; también aporta las posibles estrategias para su prevención y tratamiento.*