Tratamiento antirretroviral en pediatria

Claudia Fortuny Guasch

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la edad pediátrica es un cuadro grave y sintomático, cuya evolución natural determina que una cuarta parte de los pacientes cumplan criterios de SIDA antes del año y no sobrevivan más de 3 años, lo que requiere una intervención terapéutica precoz.

El tratamiento antirretroviral ha cambiado la historia natural de la infección VIH en la edad pediátrica. La administración de los antirretrovirales durante la gestación constituye la mejor profilaxis de la transmisión vertical de la infección. La introducción de la zidovudina en el año 1994, y posteriormente la terapia combinada durante el embarazo, han permitido reducir las tasas de transmisión vertical del 17% al 3,7% en nuestro medio. Así mismo y al igual que ha ocurrido en adultos, la terapia antirretroviral ha evitado la progresión de la enfermedad en los niños infectados, reduciéndose los nuevos casos de SIDA y la mortalidad infantil, en los países desarrollados, por esta infección.

La intervención terapéutica precoz en los niños infectados resulta fundamental para evitar el deterioro del sistema inmunológico y la progresión de la enfermedad. Los niños infectados y tratados con inhibidores de la transcriptasa y de la proteasa presentan una importante reconstitución de su sistema inmunológico, que puede explicarse por la presencia del timo durante los primeros meses de la vida.

El tratamiento antirretroviral, sin embargo, es un reto para los niños, sus familias y los médicos que los atienden. La administración de varios fármacos más de una vez al día es a menudo problemática. Muchos de los antirretrovirales no tienen presentaciones pediátricas y sólo están disponibles en comprimidos o cápsulas, haciendo difícil su administración a los niños pequeños. El sabor es en general desagradable, y el volumen de aquellos preparados en solución, elevado. La intolerancia gastrointestinal y el rechazo por parte del paciente constituyen la primera causa de fracaso terapéutico en la edad pediátrica.

Aun cuando el beneficio de los antirretrovirales en el tratamiento de la infección VIH es claro, no está exento de complicaciones como las alteraciones del metabolismo lipídico (lipodistrofia) y la toxicidad mitocondrial.

Antirretrovirales

Los antirretrovirales son aquellos fármacos que actúan inhibiendo la replicación del VIH (tabla I).

El ciclo de replicación del VIH tiene dos fases: a) Fase preintegración, en la que el virus debe servirse de su transcriptasa inversa para convertir su ARN en ADN-proviral, que posteriormente pasará al núcleo de la célula infectada. b) Fase replicativa, en la que el ADN proviral transcribirá ARN mensajero, que pasará al citoplasma celular donde se producirán las proteínas estructurales virales, las cuales por acción de la proteasa se converti-

TABLA I. Fármacos antirretrovirales
Inhibidores de la transcriptasa inversa
Análogos de los nucleósidos (NITI)
Zidovudina (AZT, ZDV, Retrovir[R])*
Didanosina (ddI, Videx[R])*
Zalcitabina (ddC, Hivid[R])
Estavudina (d4T, Zerit[R])*
Lamivudina (3TC, Epivir[R])*
Abacavir (1592, Ziagen[R])[+]
No análogos de los nucleósidos
Delavirdina (DLV, Rescriptor[R])
Nevirapina (NVP, Viramune[R])[+]
Efavirenz (EFV, Sustiva[R])[+]
Inhibidores de la proteasa
Nelfinavir (Viracept[R])*
Ritonavir (Norvir[R])*
Indinavir (Crixivan[R])
Saquinavir (Invirase[R])
Amprenavir (Agenerase[R])[+]
Lopinavir-Ritonavir (Kaletra[R])[+]
* Fármacos con presentaciones pediátricas (solución o polvos dispersables) comercializadas.
[+] Presentación en solución sólo disponible por uso compasivo o ensayo clínico.

rán en las proteínas del virus. Los fármacos antirretrovirales activos en la primera fase del ciclo son en su mayoría inhibidores de la transcriptasa inversa, y los antirretrovirales de la fase replicativa más importantes son los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la transcriptasa inversa

La transcriptasa inversa es la enzima responsable de la transcripción del ARN viral en ADN proviral que se integrará en el núcleo de la célula infectada. Esta enzima es característica de los retrovirus y fundamental para mantener su ciclo biológico. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos: a) los análogos de los nucleósidos y b) los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

Análogos de los nucleósidos (NITI)

Los nucleósidos son compuestos derivados de las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) y pirimidínicas (citosina y timidina).

Estos compuestos, una vez fosforilados y convertidos en nucleótidos, se incorporan a la cadena de ácido nucléico en formación.

Zidovudina (AZT, Retrovir[R]). Es un análogo de la timidina. Fue el primer fármaco comercializado eficaz en el tratamiento de la infección por el VIH y el primer antirretroviral utilizado en niños. Tiene una buena disponibilidad y atraviesa la barrera hematoencefálica. Las dosis terapéuticas están entre 380 y 720 mg/m^2/día, repartidos cada 12, 8 o 6 horas; las dosis más elevadas (180 mg/m2/ 6 h)y los intervalos más cortos se reservan para los pacientes con encefalopatía asociada al VIH. Puede administrarse por vía intravenosa a razón de 0,9-1,2 mg/kg/hora en bomba de infusión continua o en bolo cada 4-6 horas. Los efectos secundarios suelen asociarse a dosis elevadas, siendo los más comunes la macrocitosis, la anemia y en especial la neutropenia, que pueden obligar a modificar la dosificación. La ZDV forma parte de tratamientos combinados y sólo se utiliza en monoterapia en la profilaxis de la transmisión vertical del VIH.

Profilaxis de la transmisión vertical del VIH. La dosis recomendada para los recién nacidos (RN) es de 8 mg/kg/día (2 mg/kg/ cada 6 horas), que deberán administrarse antes de las 12 horas de vida y hasta completar 6 semanas de tratamiento. En el caso de RN prematuros (edad gestacional <34 semanas) la dosis recomendada para la profilaxis de la transmisión vertical es menor, 3 mg/kg/día (1,5 mg/kg cada 12 horas) durante las primeras 2 semanas, seguidas de 6 mg/kg/día (2 mg/kg cada 8 horas) (PACTG 331). Disponible en cápsulas de 100 y 250 mg y en solución oral (10 mg/ml).

Didanosina (ddI, Videx[R]). Es un análogo de la adenosina, y aunque fue comercializado posteriormente, en niños con infección por VIH sintomática demostró ser más efectivo, en monoterapia, que la ZDV. Las dosis recomendadas son entre 180 y 240 mg/m^2/día, repartida en dos tomas (cada 12 horas). Tiene una biodisponibilidad baja, que aumenta en ayunas. La dosis a administrar, siempre en ayunas, será fraccionada dado que los comprimidos son tamponados (p. ej., si corresponden 50 mg/12 h, se administrarán 2 comprimidos de 25 mg/12 horas). Sus efectos secundarios más frecuentes en niños son la pancreatitis y la despigmentación retiniana periférica, ambas asociadas a dosis superiores a las habitualmente utilizadas. La dosis en niños de edad inferior a 3 meses es de 100 mg/m^2/día. En adultos y adolescentes de peso >60 kg 200 mg/12 horas, y los de peso <60 kg 125 mg/12 horas. En la actualidad varios estudios avalan la administración de ddI en una dosis única. Presentación en comprimidos de 25, 50 y 100 mg y en solución (10 mg/ml). Recientemente se ha comercializado una presentación en cápsulas entéricas, mucho mejor toleradas.

Dideoxicitidina o zalcitabina (ddC, Hivid[R]). Análogo de la citosina, que no dispone de indicación pediátrica ni presentación farmacológica adecuada para esta edad. Tiene una buena biodisponibilidad y penetra mejor que la didanosina la barrera hematoencefálica. Sus efectos secundarios más frecuentes son las úlceras mucosas, erupción cutánea y la pancreatitis, siendo el más limitante la neuropatía periférica dolorosa. Sólo puede asociarse a ZDV. Las dosis recomendadas son de 0,01 mg/kg/8 horas. Presentación en comprimidos de 0,75 mg. Dosis adulto, 1 comprimido cada 8 horas.

Estavudina (d4T, Zerit[R]). Es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de la timidina, con una biodisponibilidad muy elevada y una buena penetración en el SNC. Las dosis recomendadas en niños son de 2 mg/kg/día,

repartidos cada 12 horas. Sus efectos tóxicos más importantes son la neuropatía periférica y la pancreatitis aguda. Deben ajustarse las dosis en caso de insuficiencia renal. Presentaciones en cápsulas de 15, 20, 30 y 40 mg y en solución oral (1mg/ml). Dosis máxima 80 mg/día.

Lamivudina (2'-desoxi-3'-tiacitidina, 3TC, Epivir[R]). Es otro análogo de la citosina, activo además frente al virus de la hepatitis B. Cuenta con una biodisponibilidad excelente y una baja penetración en LCR. Los efectos secundarios más frecuentes son: cefaleas, fatiga, náuseas y diarrea, y los más graves la pancreatitis y la neutropenia. Debe utilizarse siempre en combinación con otros antirretrovirales y tiene un sinergismo importante con ZDV. La dosis recomendada en niños es de 8 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. En el neonato <30 días, 4 mg/kg/día (cada 12 horas). Presentaciones en comprimidos de 150 mg y en solución oral (10 mg/ml). Dosis máxima 300 mg/día.

Abacavir (1592U89, Ziagen[R]). Es el fármaco más nuevo de este grupo. Es un análogo de la guanina inhibidor de la transcriptasa inversa con una gran potencia *in vitro*, una excelente biodisponibilidad y una gran penetración en LCR. Aunque se encuentra en el mercado una presentación en solución, este fármaco no tiene autorizada su indicación para <13 años (Uso compasivo). La dosis recomendada es de 16 mg/kg/día, repartido en dos tomas, máximo 600 mg/día. Dispone de presentación en comprimidos de 300 mg y solución oral (20 mg/ml).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NNITI).

Se trata de moléculas con grupos químicos con acción inhibitoria específica de la transcriptasa inversa del VIH-1. *Los fármacos de éste grupo no tienen acción sobre el VIH-2*. Los aminoácidos situados en la posición 181 y 188 son claves en la acción de estos compuestos, por lo que son fármacos

Nevirapina (Viramune[R]). Es un nuevo antirretroviral que dispone de una presentación pediátrica (uso compasivo). Ha demostrado ser un fármaco eficaz en la profilaxis de la transmisión vertical y en tratamientos combinados con análogos de nucleósidos en niños de corta edad. Sus efectos secundarios más frecuentes y en ocasiones graves son la toxicodermia, la somnolencia, la hepatitis y la cefalea. La dosis recomendada es de 120 mg/m^2/día durante los primeros 14 días, seguida de 200 mg/m^2/cada 12 horas. En RN y niños de < 3 meses se recomiendan dosis de 4 mg/kg/día durante 14 días, seguida de 120 mg/m^2/día cada 12 horas durante 14 días más y posteriormente 200 mg/m^2/cada 12 horas (PACTG 356). Presentación pediátrica en solución (10 mg/ml) y comprimidos de 200 mg.

Efavirenz (Sustiva[R]). En la actualidad sólo está indicado en niños mayores de 3 años; se esta estudiando la farmacocinética en menores. Los efectos secundarios más frecuentes son: exantema cutáneo (más frecuente en niños), efectos sobre el SNC (somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, alteración de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia) documentados en adultos y elevación de las transaminasas. Teratogénico en primates (evitar en embarazo). Dosis en niños > 3 años : niños entre 10 y <15 kg = 200 mg; niños entre 15 y <20 kg = 250 mg; niños entre 20 y <25 kg = 300 mg; niños de entre 25 y <32,5 kg = 350 mg; niños entre 32,5 y <40 kg = 400 mg; pacientes de peso >40 kg = 600 mg; dosis en adultos: 600 mg/día. Presentaciones: cápsulas de 50, 100 y 200 mg. Actualmente disponible en solución,

sólo en niños de edad > 3 años (uso compasivo). Administrar una vez al día (noche).

Delavirdina (Rescriptor[R]). Metabolizada en parte por citocromo P450 3A (CYP·A). Efectos secundarios más frecuentes: cefalea, fatiga, molestias gastrointestinales y rash (puede ser grave). Dosis adolescentes y adultos: 400 mg. Presentación: tabletas: 100 mg.

Inhibidores de la proteasa.

Son fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa P450. Los fármacos que interaccionan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos, incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia. En algunos casos la interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos inhibidores, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir con saquinavir, indinavir y lopinavir.

Amprenavir (Agenerase[R]). Actualmente no comercializado en nuestro país. Entre los efectos secundarios más frecuentes: vómitos, náuseas y diarrea. Dispone de una presentación en solución oral para niños de edad superior a 3 años. Dosis: 20 mg/kg cada 12 horas en cápsulas o 1,5 ml (22,5 mg/kg) de la solución oral (15 mg/ml) por kg cada 12 horas. Dosis adulto: 1.200 mg cada 12 horas. Presentaciones: cápsulas de 50 mg, 150 mg y solución oral.

Nelfinavir (Viracept[R]). Es el inhibidor de la proteasa con mayor experiencia en niños. Los efectos secundarios más frecuentes son: diarrea, toxicodermia, vómitos y cefalea, y menos frecuentes la astenia y el dolor abdominal. En algunos pacientes, aun cuando son raros, se han constatado hiperglucemias y diabetes. La dosis recomendada es de 90 mg/kg/día repartidos cada 8 horas; dosis máxima (adultos) 750 mg/8 horas o 55-60 mg/kg cada 12 horas; dosis adultos, 1.250 mg/12 horas. Existe un ensayo clínico en neonatos y menores de 3 meses (PACTG 353) donde se administran 45 mg/kg cada 12 h y en PENTA-7 (ensayo clínico en menores de 12 semanas) las dosis recomendadas, atendiendo a la farmacocinética en esta edad, son de 75 mg/kg/12 horas. Debe administrarse durante las comidas y no debe mezclarse con zumos o alimentos ácidos. El preparado en polvo dispersable contiene 50 mg/medida; existe una presentación en comprimidos de 250 mg.

Ritonavir (Norvir[R]). Ofrece la ventaja de poder administrarse cada 12 horas, pero tiene el inconveniente de que aun cuando dispone de una presentación en solución, ésta es de sabor desagradable y con un elevado contenido en alcohol (40º). El metabolismo es así mismo dependiente del sistema citocromo P450, y presenta por este motivo múltiples interacciones farmacológicas. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. Pueden presentarse alteraciones de los triglicéridos, colesterol, hiperglucemia y diabetes. Para mejorar su tolerancia se aconseja iniciar el tratamiento con dosis de 500 mg/m^2/día (cada 12 horas) y aumentar paulatinamente hasta 800 mg/m^2/día (cada 12 horas); dosis máxima, 600 mg/12 horas. En lactantes < 3 meses las dosis deben ser más altas, 900 mg/m^2/ día cada 12 horas. Existe la posibilidad de administrarlo en cápsulas de 100 mg o bien en solución oral (80 mg/ml).

Indinavir (Crixivan[R]). Se ha utilizado con buena respuesta en niños mayores capaces de tragar cápsulas. No existe una presentación pediátrica. Puede producir náuseas y vómitos, abdominalgias (cólico nefrítico por cálculos)

e hiperbilirrubinemia asintomática. Tiene como los anteriores inhibidores de la proteasa un metabolismo dependiente del sistema citocromo P450 con múltiples interacciones, pero a diferencia de ellos debe administrarse con el estomago vacío a fin de aumentar su biodisponibilidad. Los pacientes deben ingerir un volumen elevado de líquidos a fin de minimizar el riesgo de nefrolitiasis. La dosis en niños no esta bien establecida; hemos utilizado dosis entre 950 y 1.500 mg/m^2/día, repartidos cada 8 horas, ajustándolas a las cápsulas disponibles (200 y 400 mg).

Saquinavir (Invirase^R). Aun cuando fue el primer inhibidor disponible y ofrece un perfil de resistencias diferente a los otros inhibidores de la proteasa, no se ha establecido cuál es la dosis en niños. En la actualidad es una alternativa en el tratamiento de rescate, dado que no ha sido un fármaco utilizado como primera opción en los niños. La dosis de los adultos es de 600 mg/8 horas. Cuando se da asociado a otros inhibidores de la proteasa, deben ajustarse las dosis. Los efectos secundarios más importantes son las náuseas, abdominalgias y diarrea. Sólo puede utilizarse en niños que ingieran cápsulas; presentación en cápsulas de 100 mg.

Más recientemente se ha comercializado saquinavir en cápsulas de gel blando (Fortovase^R), con una mejor biodisponibilidad, siendo las dosis recomendadas de 50 mg/kg, cada 8 horas cuando se utiliza como único IP y cada 12 horas cuando se asocia a nelfinavir.

Lopinavir-ritonavir (Kaletra^R). Se trata de la asociación en un mismo preparado de dos inhibidores de la proteasa, lopinavir y ritonavir, en la proporción 4:1. Este nuevo inhibidor de la proteasa tiene un perfil de resistencias muy distinto al del resto de fármacos de este grupo. Los resultados de los ensayos clínicos determinan que se trata de una fármaco de gran actividad antirretroviral. No está comercializado en nuestro país, aunque puede disponerse de él mediante uso compasivo. Dispone de una presentación en cápsulas (133 mg lopinavir + 33 mg de ritonavir) y en solución (1 ml contiene 80 mg lopinavir + 20 mg de ritonavir). La dosis en niños en ensayos clínicos es de 300 mg/m^2/12 horas.

Bases de la terapia antirretroviral

El objetivo del tratamiento antirretroviral es reducir al máximo la replicación del VIH y con ello evitar el deterioro del sistema inmunológico y la progresión de la enfermedad.

El VIH-1 posee una elevada cinética de replicación que se mantiene desde el inicio de la infección y es responsable de un gran recambio vírico. Cada día se calcula que se producen 1.010 viriones con un índice de mutación de 3, 4 x 10^{-5} por nucleótido, con lo cual se garantiza la existencia de prácticamente todas las mutaciones. En ausencia de los antirretrovirales, las variantes resistentes se encuentran en minoría; pero en presencia del fármaco las variantes resistentes pueden ser seleccionadas. Con el fin de reducir la aparición de resistencias, el tratamiento frente al VIH debe incluir más de un fármaco: tratamiento combinado.

La infección VIH por transmisión vertical es un caso especial de infección aguda, que se diferencia de la del adulto por una mayor dificultad en contener la replicación viral, que es muy elevada y no alcanza un equilibrio hasta después de los 30 meses. Las cargas virales en los niños infectados por transmisión vertical son altas, por lo que se requiere un tratamiento intenso y mantenido, con el fin de evitar que en ausencia del mismo entre un 15 % y un 25% de los niños infectados menores de 12 meses cumplan criterios de SIDA.

- La utilización de más de un fármaco permite asociar compuestos con actividad frente a líneas celulares distintas. Así por ejemplo, los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) didanosina, lamivudina y zalcitavina son más activos en linfocitos y macrófagos en reposo, mientras que zidovudina y estavudina tienen una mayor actividad en linfocitos T estimulados. Los tratamientos combinados ofrecen además la ventaja de utilizar fármacos con acción sinérgica al actuar en diferentes fases de la replicación viral (inhibidores de la transcriptasa e inhibidores de la proteasa), consiguiéndose una mayor actividad antirretroviral con caída de la carga viral entre 2 y 3 Log_{10}, frente a 0,5-1,2 Log_{10} de las monoterapias.

  La combinación de varios fármacos retrasa la aparición de resistencias al inhibir de forma más efectiva la replicación viral.

  Sin embargo, la terapia combinada presenta entre otros inconvenientes la posible interacción de los fármacos utilizados, que por su perfil de toxicidad o por competir por la misma vía de activación hacen que algunas de las combinaciones posibles no puedan ser administradas. Tal es el caso de estavudina y zalcitavina, que no pueden asociarse debido a su perfil de toxicidad, y zidovudina + estavudina o zalcitavina + lamivudina, al competir por la misma vía de fosforilación.

- Los niños sin experiencia a antirretrovirales tienen mayores probabilidades de éxito; la primera opción terapéutica es la potencialmente más activa, por ello es importante dar todo el soporte necesario al paciente y a su familia para que realicen de forma correcta el tratamiento. No obstante, más de la mitad de los niños no responden al tratamiento antirretroviral, obligando al cambio del mismo, con el fin de conseguir con la nueva pauta inhibir o controlar la replicación del VIH de forma mantenida.

- En todos los casos el cambio de antirretrovirales deberá considerarse en las siguientes condiciones: a) evidencia de fallo o ausencia de respuesta al tratamiento con progresión de la enfermedad, basada en parámetros clínicos, inmunológicos o virológicos; b) toxicidad o intolerancia al régimen terapéutico seguido, y c) información contrastada que evidencie superioridad de un régimen terapéutico nuevo, frente al que sigue el paciente.

  Para valorar el fracaso terapéutico basado en la carga viral deberemos esperar entre 3 y 6 meses, debido a que por lo general partimos de cargas virales superiores a las de los adultos. En niños politratados con situación inmunológica estable aun sin inhibición completa de la replicación viral, la actitud será conservadora, salvo si se dispone de buenas opciones terapéuticas para el cambio.

- Los cambios terapéuticos deben realizarse precozmente una vez constatado el fracaso virológico cuando ello sea posible, es decir, cuando se disponga de alternativas, debiendo incluir un mínimo de dos fármacos nuevos o potencialmente activos frente al VIH (estudio de resistencias). Cuanto más tiempo transcurre después de un rebrote de la carga viral, mayor es el número de resistencias y menor la probabilidad de respuesta a las siguientes opciones de tratamiento.

- Cuando asistimos a un fracaso del tratamiento antirretroviral de primera línea, intentaremos que el nuevo régimen sea

más potente, lo que conlleva por lo general aumentar el número de fármacos. Actualmente existe escasa experiencia con tratamientos de rescate en pacientes pediátricos. En la elección de las nuevas pautas de tratamiento pueden resultar de utilidad los estudios de resistencias, dado que por lo general los niños infectados por el VIH han estado expuestos a muchos antirretrovirales de forma secuencial.

- Las alternativas de tratamiento vienen determinadas por el tratamiento previo de cada paciente, por lo que deberá diseñarse una pauta individualizada.
- El seguimiento del tratamiento antirretroviral en los niños y en especial en los adolescentes es un punto clave. Deberán ponerse todos los medios y un equipo multidisciplinario (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogo, etc.) para ayudar a la familia y/o cuidadores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen control de los pacientes. Ante una falta de respuesta al tratamiento pautado, deberán evaluarse, junto con la familia/y o cuidadores, las posibles causas, siendo importante sensibilizar a las personas responsables de administrar la medicación al niño sobre la importancia del seguimiento del tratamiento para conseguir la respuesta óptima al mismo.

Tratamiento antirretroviral en la actualidad

Durante los primeros años el tratamiento antirretroviral se reducía a la utilización de un solo fármaco (monoterapia), siendo la zidovudina el fármaco de elección. La aparición de nuevos antirretrovirales creó la posibilidad de realizar tratamientos combinados, que han demostrado ser mucho más efectivos, convirtiendo una infección mortal en una enfermedad crónica.

Los tratamientos combinados con dos fármacos antirretrovirales son más activos que las monoterapias, y las combinaciones con dos análogos de los nucleósidos y un inhibidor de la proteasa, más potentes que las terapias dobles.

En la actualidad las indicaciones de tratamiento antirretroviral en niños son las siguientes:

1. En todos aquellos casos de infección por el VIH sintomática (categorías A, B y C) o evidencia de inmunosupresión (categorías inmunológicas 2 ó 3), independientemente de la edad o de la carga viral. Varios ensayos clínicos demuestran el beneficio del tratamiento en términos de progresión de la enfermedad y reducción de la mortalidad.
2. En los niños de edad inferior a 12 meses en quienes se haya confirmado el diagnóstico de infección, independientemente de la situación clínica, virológica o inmunológica. Los niños de este grupo tienen un elevado riesgo de progresión de la enfermedad y los marcadores de progresión tienen un menor valor que en otras edades.
3. En los niños mayores de 12 meses con infección VIH asintomática, y sin inmunodepresión, se contemplan dos opciones:
   a) Iniciar tratamiento, con el fin de intervenir lo antes posible evitando la evolución de la enfermedad y el deterioro inmunológico.
   b) Diferir el tratamiento, si los parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos indican que se trata de un no progresor

(ausencia de clínica, situación inmune conservada, baja carga viral). No obstante, el paciente debe seguir un estrecho control clínico, inmunológico y virológico. El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en todos los casos que presenten: desarrollo de sintomatología clínica, disminución rápida del recuento o porcentaje de linfocitos CD4 o incremento constatado de la carga viral (ARN-VIH) (>100.000 copias/ml en <30 meses, o >30.000 copias en los niños ≥ 30 meses).

El tratamiento antirretroviral en los lactantes, niños y adolescentes será siempre un tratamiento combinado (tabla II).

El tratamiento antirretroviral para la infección VIH por transmisión vertical debe ser precoz y agresivo, recomendándose un régimen de tres fármacos (dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) y un inhibidor de la proteasa (IP) (tabla II).

Sin embargo, conocidos hoy los efectos secundarios de los inhibidores de la proteasa, y teniendo en cuenta que la mayor parte de problemas de adherencia los establece la introducción en la pauta de estos fármacos, se incluye como primera opción de tratamiento en niños >3 años: Efavirenz asociado a dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) o efavirenz + nelfinavir + 1 NITI.

Algunos pacientes en circunstancias especiales, debido a las dificultades para disponer de fármacos apropiados a la edad pediátrica y a la mayor complejidad del cumplimiento de las combinaciones de tres o más fármacos, podrían recibir regímenes menos complejos, tal y como se resumen en la tabla II. Estos regímenes constituyen opciones alternativas o tratamientos de segunda línea debido a que la posibilidad de conseguir una inhibición completa y duradera de la replicación viral es inferior a las combinaciones que incluyen inhibidores de la proteasa.

Tratamiento antirretroviral en situaciones especiales

Tratamiento antirretroviral precoz-infección aguda. Los recién nacidos y/o lactantes con infección por el VIH-1 de menos de 16 semanas constituyen un subgrupo especial de pacientes. En la actualidad disponemos de escasa información sobre los efectos del tratamiento antirretroviral combinado en estas edades; no obstante, los datos disponibles resultan altamente estimulantes. Aquellos pacientes en quienes se inició tratamiento antirretroviral altamente eficaz (TARGA) antes de los 3 meses tuvieron una excelente respuesta virológica, entre las 4-12 semanas; todos los niños se mantuvieron con una carga viral indetectable a partir de los 6 meses y negativizaron durante el seguimiento la serología frente el VIH (IgG específica frente al VIH) (tabla III).

La dosificación de los fármacos a esta edad supone un problema añadido debido a los importantes cambios que se producen en la farmacocinética y farmacodinamia en esta época de la vida. Aun cuando disponemos de escasa información, existen resultados sobre la dosificación de algunos de los antirretrovirales durante las primeras semanas de vida.

Tratamiento antirretroviral en adolescentes. Los adolescentes constituyen un grupo de edad que merece una consideración aparte. Los niños que alcanzan esta edad y adquirieron la infección por transmisión vertical seguirán las recomendaciones de tratamiento hasta ahora consideradas. Estos pacientes

TABLA II. Tratamiento antirretroviral
Tratamiento de primera elección A. *Combinación de dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa (2 NITI) más un inhibidor de la proteasa (1IP):* • 2 NITI: con mas información ZDV+ddI, ZDV+3TC, con menor información: ddI+d4T, d4T+3TC, y ddC+ZDV* • IP: Ritonavir, Nelfinavir, o Lopinavir-Ritonavir**, en pacientes que puedan tragar cápsulas también indinavir B. *En niños > 3años que puedan tragar cápsulas: Efavirenz+ 2 NITI o Efavirenz + 1 NITI + Nelfinavir* Segunda elección o tratamiento alternativo Por ser combinaciones menos activas potencialmente, o no disponer de datos sobre la duración de la supresión, o evidencia de su eficacia pero con efetos adversos o tóxicos poco conocidos: • Nevirapina + 2 NITI • Abacavir + ZDV + 3TC Sólo en circunstancias especiales: Aun cuando se dispone de experiencia clínica, han demostrado ser régimenes menos activos o con resultados menos concluyentes; pueden ser ofrecidos como alternativa en determinadas circunstancias: • 2 NITI • Amprenavir + 2 NITI , o Amprenavir + Abacavir No se recomienda Por interacción farmacológica o poca actividad virológica: • Cualquier monoterapia (salvo ZDV en profilaxis de la transmisión vertical) • d4T+ZDV • ddC+ ddI • ddC+ d4T • ddC+ 3TC
* Se dispone de menor experiencia de la la combinaciónd de ddC+ZDV con un inhibidor de la proteasa. ** Kaletra (lopinavir-ritonavir) no está incluido en las directrices publicadas hasta la actualidad, aun cuando por su actividad se trata de un fármaco de primera elección.

TABLA III. Protocolos en curso de tratamiento precoz en niños	
PACTG 345	ZDV+3TC+RTV
PACTG 356	ZDV+3TC+Nevirapina ZDV+3TC+Abacavir+Nevirapina D4T+3TC+Nevirapina+NFV
PAF	ZDV+3TC+Abacavir
PENTA-7	ddI+d4T+ Nelfinavir

deberán recibir información sobre las medidas de prevención en caso de mantener relaciones sexuales o utilizar drogas.

La dosificación de los fármacos en los adolescentes vendrá determinada por su desarrollo puberal (estadios puberales de Tanner); los pacientes en estadios precoces (estadios I y II de Tanner) seguirán los esquemas pediátricos, mientras que los pacientes con desarrollo puberal completo (estadio V) seguirán las recomendaciones de dosificación de los adultos. Los adolescentes en estadios intermedios (III y IV) pueden seguir tanto las recomendaciones pediátricas como las de los adultos, vigilando de cerca tanto la eficacia como la toxicidad de las medicaciones administradas.

La pubertad es una etapa de gran crecimiento somático y diferenciación sexual, en la cual las mujeres desarrollan una cantidad superior de grasa y los varones mayor cantidad de masa muscular. Se desconocen las implicaciones que ello pueda tener en la farmacocinética de los antirretrovirales, y viceversa.

Tratamiento antirretroviral en niños con enfermedad avanzada, inmunodeficiencia o cargas virales muy elevadas. El tratamiento inicial de estos pacientes representa una oportunidad única para evitar la progresión de la enfermedad y debe considerarse el inicio del tratamiento con combinaciones muy potentes. La indicación de un tratamiento más enérgico en relación con la carga viral es difícil de establecer, y a nivel orientativo pueden considerarse las cargas virales >1000.000 copias RNA-VIH/ml en menores de 3 años o >100.000 copias RNA-VIH/ml en ≥ 3 años, en niños con enfermedad sintomática e inmunodepresión.

Las combinaciones con mayor actividad antiviral incluirían 2 NITI+ 2 IP o 2 NITI + 1 NNITI + 1 IP y en casos especiales 3 NITI (incluyendo abacavir) + 1 IP. Esta segunda combinación ofrece la ventaja de que es mejor tolerada. En niños con manifestaciones neurológicas deben incluirse fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica (ZDV, d4T, abacavir, nevirapina, indinavir).

Bibliografía

1. CEVIHP. Fortuny C. Manual Práctico de la Infección VIH pediátrica. 2ª Edición. De. Prous. Barcelona 2000.
2. CDC. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR 1998:47(no. RR-2). En revisión.

3. Luzuriaga K. Management of vertical HIV-1 infection: the role of early therapy. 2ª Jornada de tratamiento Antirretroviral en Pediatría. Fundación Lucía. Noviembre de 1998. Barcelona.

4. Fortuny C. Infección VIH en el niño. En Gatell JMª; Clotet B; PodzamczerD; Miro JM y Mallolas J. Guía práctica del tratamiento antirretroviral del SIDA. 6ª Edición. Masson. Barcelona 2000.

NOTAS