

## **Guías actuales de tratamiento del V.I.H./SIDA en pediatría**

**Pío López, M.D.**, Universidad del Valle, Colombia

La terapia antirretroviral ha probado ofrecer beneficios clínicos a niños infectados por el VIH, con compromiso inmunológico y/o clínico. Diversos estudios han demostrado mejoría sustancial en el neurodesarrollo, crecimiento, así como en los parámetros inmunológicos y virológicos con el inicio de la terapia. En el año 1993 el grupo de trabajo sobre terapia Antirretroviral y manejo médico de los niños infectados con VIH concluyó que la terapia antirretroviral estaba indicada para niños con un diagnóstico definitivo de la infección, con evidencia de inmunosupresión (basado en la disminución marcada de linfocitos CD4) y/o síntomas clínicos indicativos de la enfermedad. La monoterapia con AZT fue recomendada como el tratamiento de elección. No se recomendó el uso de terapia en aquellos niños asintomáticos o con pequeños síntomas: Linfadenopatía aisladas o hepatomegalia. Estudios posteriores demostraron que la combinación de AZT y 3TC o AZT más DDI son clínica, inmunológica y virológicamente superiores a monoterapia con AZT o DDI.

A partir de 1996 se desarrolló una nueva clase de agentes antirretrovirales (Inhibidores de proteasa); estos agentes reducen la carga viral a niveles no detectables y han reducido la morbimortalidad por la infección; por lo tanto las estrategias terapéuticas actuales consisten en la iniciación temprana de tratamiento con agentes antirretrovirales que sean capaces de suprimir la replicación viral, evitar el desarrollo de resistencia y preservar la función inmunológica. Adicionalmente los resultados del protocolo ACTG076 han demostrado que los riesgos de transmisión perinatal pueden ser sustancialmente disminuidos con el uso de AZT administrado durante el embarazo, el parto y al recién nacido.

### **Terapia Antirretroviral**

Antes de proceder con las pautas para seleccionar el régimen antirretroviral, es importante revisar los procesos más importantes del ciclo biológico del virus, para comprender el mecanismo de acción de los distintos medicamentos y el sinergismo existente entre algunos de ellos.

El virus del SIDA es un retrovirus ARN de una sola banda, capaz de sintetizar ADN mediante transcripción inversa, para así integrarse al genoma de la célula invadida y dirigir la génesis de millones de nuevas partículas virales, cuya liberación conduce a la muerte celular.

Los pasos fundamentales de este proceso son, en su orden: la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula, para que el genoma del virus ingrese a ésta; la producción de una cadena de ADN y su correspondiente banda complementaria, que forman el complejo de preintegración viral y la translocación de dicho complejo al interior del núcleo. El paso siguiente es la integración del ADN del virus con el material genético de la célula y el inicio de

los procesos de transcripción, que da origen a un filamento de ARN mensajero, el cual, al incorporarse con la maquinaria de síntesis proteínica, genera el polipéptido gag/pol; luego, esta macromolécula es escindida por acción de la proteasa viral, en varios fragmentos que constituyen las distintas enzimas y las proteínas estructurales del virus.

### **Elección de una terapia inicial antirretroviral.**

Existen principios generales que el clínico debe conocer para conseguir un tratamiento efectivo:

- Conocer la eficacia de los diferentes medicamentos con base en estudios previos
- Conocer la toxicidad e interacción de los diferentes medicamentos
- Conocer los tratamientos anteriores y posible resistencia
- Garantizar la adherencia o cumplimiento al tratamiento propuesto
- Controlar periódicamente la carga viral y el recuento de linfocitos CD4
- Iniciar tratamiento temprano
- Realizar siempre tratamientos combinados
- Intentar disminuir la carga plasmática lo más intensa y prolongadamente posible
- No agregar una sola droga a un régimen que está fallando
- Cuando hay falla cambiar todo el esquema o por lo menos dos drogas

Antes de decidir el tratamiento antirretroviral, es necesario conocer:	
La penetración de los fármacos en el SNC para prevenir la encefalopatía:	⇒ Entre los análogos de nucleósidos, AZT, d4T y 3TC son los que mejor atraviesan barrera hematoencefálica, junto con abacavir. De los no análogos, nevirapina; y entre los IP, indinavir.
Las características farmacológicas de los antirretrovirales administrados:	⇒ Evitar superposición de toxicidad: combinación d4T y ddC. Así mismo la combinación de 2 IP aumenta toxicidad.
La interacción entre antirretrovirales:	⇒ Combinaciones AZT/d4T o ddC/3TC son antagónicas (compiten por la misma vía de fosforilación).
La máxima eficacia de combinaciones utilizadas, teniendo en cuenta la potencia frente al VIH según la actividad celular:	⇒ ddI, ddC y 3TC más eficaces en células latentes, ⇒ AZT y d4T más activos en células activadas.

### **Cuándo Iniciar Terapia**

En niños menores de 1 año de edad, la terapia debe ser iniciada tan pronto como el diagnóstico se haya establecido, independientemente de su estado clínico, virológico o inmunológico. Se acepta que el niño menor de 1 año sea considerado en alto riesgo para progresión de la enfermedad, y los parámetros inmunológicos y virológicos que sirven para identificar aquellos niños que progresaran rápidamente hacia el deterioro son menos validos que los encontrados en niños mayores. La identificación temprana de la enfermedad le permitirá al clínico iniciar el tratamiento o ampliar el esquema si el niño venía recibiendo profilaxis con AZT en las primeras seis semanas de vida como parte del protocolo ACTG076.

Antes de iniciar cualquier esquema de tratamiento se deben efectuar entrevistas con las personas encargadas del niño, se les debe brindar explicación detallada sobre el padecimiento, la terapéutica, los posibles efectos colaterales, los controles, con el fin de garantizar la adherencia al tratamiento y evitar la aparición de resistencia.

En pacientes mayores de 1 año asintomáticos, pueden existir dos enfoques de tratamiento:

El primero consiste en iniciar tratamiento a todos los niños infectados independientemente de su edad o de su estado clínico. Este enfoque tiene beneficios y riesgos potenciales que es importante conocer:

#### Beneficios de Iniciar Tratamiento Temprano

- Control de la replicación viral y reducción de la carga viral
- Prevención de la inmunodeficiencia progresiva
- Reducción de la progresión al SIDA y aumento de la sobrevida
- Reducción de cepas resistentes
- Reducción de toxicidad

#### Riesgos Potenciales

- Reducción de la calidad de vida por efectos adversos
- Limitación de las opciones disponibles para futuros cambios de tratamiento
- Toxicidad a largo plazo desconocida
- Duración desconocida de la efectividad de los tratamientos disponibles

El segundo enfoque consiste en diferir el tratamiento en niños asintomáticos mayores de 1 año con estado inmune normal, especialmente en aquellas situaciones en las cuales el riesgo de progresión hacia la enfermedad es bajo (baja carga viral, niveles de CD4 normales) y cuando otros factores (preocupación por la adherencia, la seguridad y la persistencia de la respuesta antirretroviral) favorecen posponer el tratamiento. En estos casos el médico debe establecer vigilancia estrecha de parámetros clínicos, virológicos e inmunológicos.

El nivel de carga viral indicativo de gran riesgo para progresión de la enfermedad no está bien definido en niños pequeños. Independientemente de la edad, cualquier niño con carga viral mayor de 100.000 copias/ml tiene alto riesgo de mortalidad y la terapia debe ser iniciada sin demora.

En el niño mayor de treinta meses asintomático, el nivel de carga viral en el que se recomienda iniciar tratamiento es el mismo del adulto (>30.000 por bDNA ó >55.000 por PCR). Cualquier niño con carga viral que demuestre un aumento sustancial, más de 0.7 log<sub>10</sub>, para niños menores de dos años y más de 0.5 log<sub>10</sub>, para niños mayores de dos años en dos exámenes con diferente muestra, debe recibir tratamiento, independientemente de su estado clínico o inmunológico.

### **Indicaciones para Iniciación de Terapia Antirretroviral en Niños con VIH**

- 1) Síntomas Clínicos asociados con Infecciones por VIH (categorías clínicas A – B – C).
- 2) Evidencia de Inmunosupresión, indicada por el recuento de Linfocitos CD4 o porcentaje.
- 3) Edad menor de 12 meses independientemente de su estado clínico, virológico o inmunológico.
- 4) Para niños asintomáticos mayores de 1 año, inmunológicamente normales 2 opciones pueden considerarse:
  - a) Opción Preferida: Iniciar terapia, independientemente de su edad o estado sintomático.
  - b) Alternativa: Diferir el tratamiento en situaciones en las cuales el riesgo de progresión clínica es bajo y otros factores (preocupación sobre la duración de la respuesta, seguridad y adherencia) favorecen diferir el tratamiento; en estos casos se debe establecer un monitoreo cercano del estado clínico y de parámetros virológicos e inmunológicos. Factores que pueden ser considerados para iniciar la terapia, incluyen los siguientes:
    - Carga Viral elevada
    - Rápida caída del recuento de linfocitos CD4
    - Desarrollo de síntomas clínicos

Indicaciones para el inicio de terapia en adolescentes deben seguir las indicaciones de la terapia en adultos.