

Tratamiento de la infección VIH.



Ton Noguera Julian
Claudia Fortuny Guasch
Hospital Sant Joan de Déu

Tratamiento, incluye:

- Medidas generales
- Profilaxis de la PCP
- Tratamiento antirretroviral
- Profilaxis de las infecciones bacterianas:
- Profilaxis de las infecciones oportunistas
- Soporte emocional.

Medidas Generales:

- Nutrición adecuada. Suplementar dietas si preciso
- Control de las infecciones
- Vacunaciones
- Inmunización pasiva
- Estimulación y escolarización

Calendario vacunal

<i>Edad</i>	<i>Vacuna</i>
2-4-6 m	DTPa+Polio Salk+Hibc+ Hepatitis B/Pn7v
12-15m	Triple vírica*
18 m	DTPa+Polio Salk+Hib c
1-2a	Neumococo
4-6 a	DTPa+P. Salk+Triple vírica
Anual	Gripe
Pacientes N-A	varicela

Contraindicada: BCG y triple vírica
(sarampión si clase C-sida o CD4<15%).

Profilaxis de la neumonía por PJ

- **Indicación de profilaxis** cotrimoxazol, Pent.):
 - En todos los niños E a partir de las 4-6 s y hasta descartar la infección por el VIH (2 PCR-VIH).
 - Durante el primer año de vida en todos los niños infectados, independientemente de sus CD4.
 - Después de los 12 m de vida según inmunidad:
 - 1-2 años Si CD4 $<750/m^3$ ó $<15\%$.
 - 2-5 años Si CD4 $<500/m^3$ ó $<15\%$
 - >6 años Si CD4 $<200/m^3$ ó $<15\%$

Profilaxis de las infecciones

- **Infecciones bacterianas:**
 - Gammaglobulina humana polivalente (Ig G) iv, a razón de 250-400 mg/Kg cada 3-4 semanas.
 - Tambien utilizada para tratamiento de la trombopenia inmune.
 - Profilaxis post-exposición a varicela.
- **Infecciones oportunistas:**
 - Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (carinii)
 - Toxoplasmosis
 - TBC

Tratamiento ARV (1):

- Mejora de la supervivencia y calidad de vida de los niños con enfermedad VIH-1 avanzada.
- Cambio de la historia natural de la infección VIH por transmisión vertical:
 - Inhibe la replicación del VIH.
 - Evita el deterioro inmunológico.
 - Reduce los reservorios.

Tratamiento ARV (2):

- Tratamiento complejo.
- Cumplimiento difícil.
- Efectos adversos y tóxicos asociados.
- Tratamiento mantenido y prolongado.
- Efectos adversos al inicio:
 - gastrointestinales
 - toxicodermias,
- y a medio y largo plazo:
lipodistrofia.

Antes de iniciar el Tratamiento :

- Escoger la combinación de ARV según:
 - Clínica (NRL, Hepatitis, anemia...)
 - Situación inmunológica
 - Carga viral
- Características del paciente: edad, capacidad para tomar comprimidos o cápsulas.
- Tener en cuenta posibles coinfecciones .
- Evitar interacciones entre los ARV y con otros fármacos.

Recordar que la primera opción debería ser la mejor

Antes de iniciar el Tratamiento

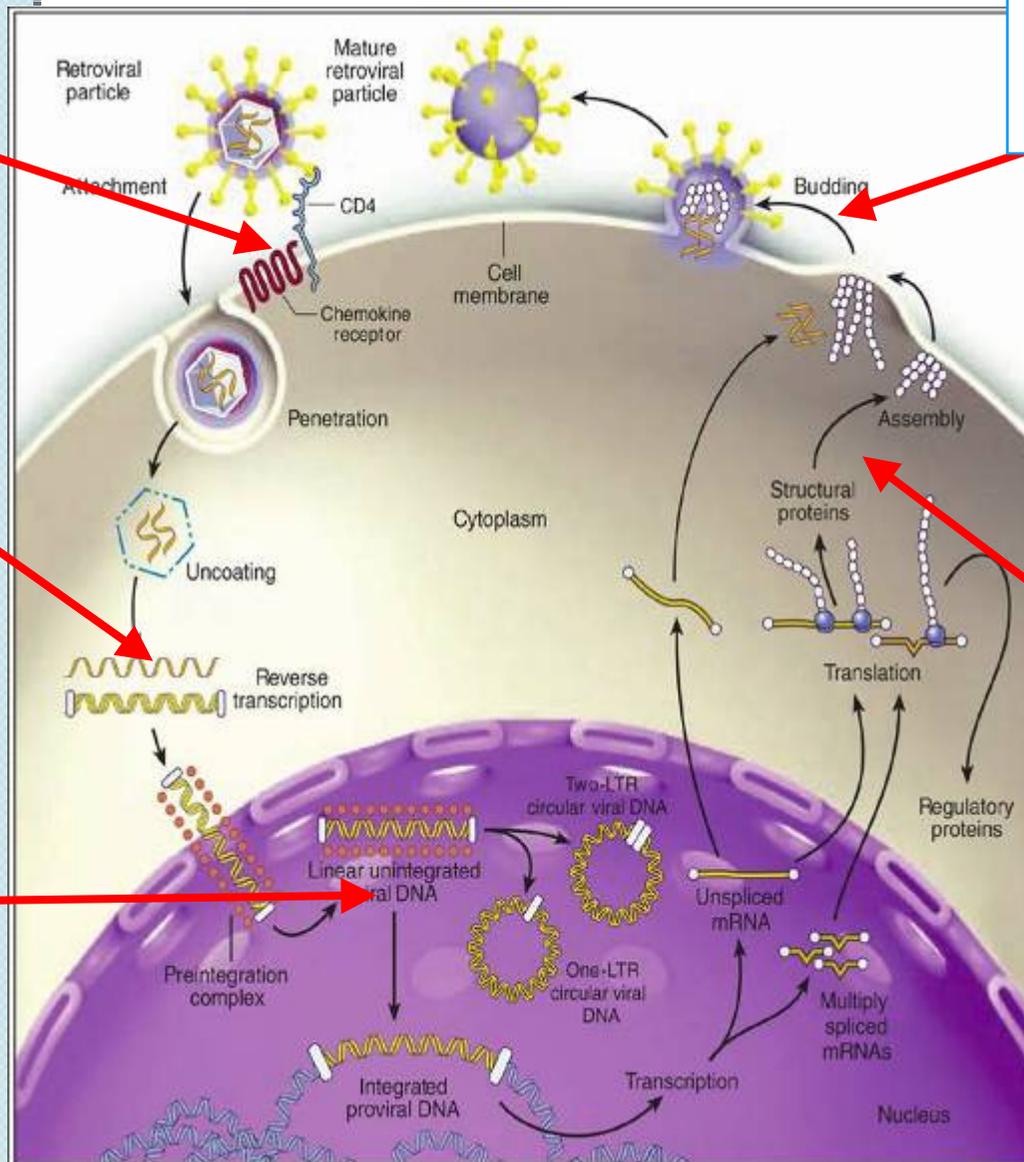
•

- Asegurar la colaboración de la familia
- Establecer las alternativas al fracaso
- Control y seguimiento de cerca
- Preparación previa del paciente (ingreso)
- Información acerca de los antirretrovirales (no disminuir dosis).
- Estudio de resistencias.

Inhibidores de entrada

Inhibidores de la transcriptasa

Inhibidores de la Integrasa



Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la maduración

Fármacos antirretrovirales (1):

- 1.-Inhibidores de la transcriptasa inversa:
 - *Análogos de los nucleósidos:*
 - Zidovudina, AZT (Retrovir^R)
 - Didanosina, ddl (Videx^R)
 - Lamivudina, 3TC (Epivir^R)
 - Estavudina, d4T (Zerit^R)
 - Abacavir, (Ziagen^R)
 - Emtricitabina (FTC, Emtriva^R)

Fármacos antirretrovirales

- *Análogos de los nucleótidos:*
 - Tenofovir (Viread^R)
- *No análogos de los nucleósidos:*
 - Nevirapina, NVP (Viramune^R)
 - Efavirenz (Sustiva^R)
 - Etravirina (Intelence^R)

Fármacos antirretrovirales

- 2.- *Inhibidores de la proteasa:*
 - Nelfinavir, NEL(Viracept^R)
 - Ritonavir, RIT (Norvir^R)
 - Fosamprenavir (Telzir^R)
 - **Lopinavir-ritonavir (Kaletra^R)**
 - Sólo adolescentes: Atazanavir (Reyataz^R), Tipranavir (Aptivus^R), darunavir (Prezista^R), Indinavir IND (Crixivan^R), Saquinavir Saq (Invirase^R)*
- 3.- *Inhibidores entrada:* T-20 (Fuzeon^R), Maraviroc (Celsentri^R)

Fármacos ARV comercializados

NRTI

- Abacavir (ABC)
- Didanosine (ddI)
- Emtricitabine (FTC)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudine (AZT, ZDV)

NNRTI

- Delavirdine (DLV)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETR)
- Nevirapine (NVP)

IP

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide (ENF, T-20)

CCR5 Antagonist

- Maraviroc (MVC)

Integrase Inhibitor

- Raltegravir (RAL)

<http://www.dnatube.com/video/1144/HIV-Replication-and-Life-Cycle>

Fármacos antirretrovirales, autorizados en niños:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa:
 - **Análogos de los nucleósidos:** zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, abacavir, emtricitabina.
 - **Análogos de los nucleótidos:** ninguno (tenofovir sólo en >18 años).
 - **No análogos de los nucleósidos:** nevirapina.

Fármacos antirretrovirales, autorizados en niños:

- **Inhibidores de la proteasa:** lopinavir-r, nelfinavir, ritonavir.
 - En mayores de 6 años: fos-amprenavir[^], atazanavir[^], tipranavir*, darunavir*.
- **Inhibidores de fusión:**
 - Enfuvirtide: niños de edad > 6 años.
- **Inhibidores de entrada:** no
- **Inhibidores de la integrasa:** no

[^] potenciados con ritonavir en tratamiento de inicio

* Sólo en pacientes con fracaso.

Objetivos del tratamiento:

- Mejoría clínica del paciente. Evitar la progresión a SIDA y muerte.
- Reducir la carga viral.
- Prevenir el deterioro del sistema inmunológico.
- Interferir en la patogénesis (T^o precoz)

El tratamiento ARV debe ser individualizado

Control y atención del niño infectado por el VIH:

- Historia clínica exhaustiva.
- Exploración clínica minuciosa.
- Exámenes complementarios:
 - Hemograma y fórmula
 - Inmunidad celular y humoral.
 - Carga viral (RNA-VIH en plasma)
 - Bioquímica hepática y renal, LDH, lipasa y amilasa.
 - Estudio de otras infecciones:(CMV, MAI, Toxop.,....)
 - Rx. torax, Fondo ojo, Ecocardiograma,

Indicaciones de tratamiento

- **Infección VIH en niños < 12 meses:**
 - Indicación de tratamiento independientemente de:
 - La clínica
 - De la situación inmunológica
 - De la carga viral
- **Infección VIH en niños ≥ 1 año**
 - Iniciar tratamiento siempre si:
 - Sida (categoría C) o infección sintomática B*.
 - Linfocitos CD4 < 25% en menores de 5 años o < 350/mm³ en niños de edad ≥ 5 años.
 - Independientemente de la carga viral del VIH

Indicaciones de tratamiento

- Infección VIH en niños > 1 año

- Considerar tratar si:

- Paciente asintomático o Sintomatología moderada (A, B*) y

- No inmunodeprimido CD4 $\geq 25\%$) en menores de 5 años o $\geq 350/\text{mm}^3$ en niños de edad ≥ 5 años y

- Carga viral ≥ 100.000 copias ARN-VIH/ml.

- Diferir el tratamiento si:

- Paciente asintomático o Sintomatología moderada (A, B*) y

- No inmunodeprimido CD4 $\geq 25\%$) en menores de 5 años o $\geq 350/\text{mm}^3$ en niños de edad ≥ 5 años y

- Carga viral < 100.000 copias ARN-VIH/ml

Tratamiento de inicio (1):

Primera elección:

A: Regímenes con IP

- 2 NITI:
 - ABC+3TC (HLA B5701)
 - ZDV+3TC o FTC
 - ZDV+ ddl
 - 3TC+ d4T
 - ABC+ZDV
 - ddl+3TC
 - ddl+d4T
- 1 IP:
 - Lopinavir-rit.
 - Ritonavir (RIT)
 - Nelfinavir
 - Niños > 6^a:
 - f-amprenavir
 - Atazanavir

Tratamiento de inicio 2:

Primera elección:

B: Regímenes sin IP, con NNITI

- Niños > 3 años: EFV o NVP + 2 NITI.
- Niños ≤ 3 años: NVP + 2 NITI

Tratamiento de inicio (3):

Contraindicada: monoterapia y
Combinaciones: d4T+ZDV, ddC+
ddl, ddC+ d4T, ddC + 3TC.

Insuficiente información:

- Tenofovir,
- enfuvirtide
- atazanavir.
- Tipranavir
- Darunavir

Tratamiento en adolescentes:

- Mayores problemas de adherencia
- Dosificación de los fármacos según desarrollo puberal:
 - Estadio I y II Tanner :dosificación pediátrica
 - Estadio V: dosificación “adultos”.
 - Estadios III y IV: pediátricas o adultos.

Efectos secundarios (1):

- Gastrointestinales:
 - vómitos
 - diarrea,
- Toxicodermias: Nevirapina, efavirenz y Nelfinavir
- Cefalea
- Mareos (efavirenz).
- Fiebre: (abacavir), nevirapina.

Efectos secundarios (2):

- Toxicidad hematológica:
 - Anemia (ZDV)
 - Leucopenia-neutropenia
- Hepatotoxicidad: nevirapina.
- Neurotoxicidad: ddC, ddI.
- Pancreatitis: NITl, lopinavir-rit.
- Hipersensibilidad abacavir.

Toxicidad asociada a los ARV:

- Síndrome de lipodistrofia:
 - Hipercolesterolemia.
 - Hipertriglicerinemia.
 - Resistencia periférica a la glucosa.
 - Osteopenia. Osteoporosis.
 - Redistribución grasa.
- Toxicidad mitocondrial:
 - Hiperlactatemia. Acidosis láctica.
- Otros.

LIPODISTROFIA

Síndrome de redistribución grasa y alteraciones metabólicas

LIPOHIPERTROFIA

Joroba panza
ginecomastia

LIPOATROFIA

Facial, extremidades
Aumento de las
venas

ALTERACIONES METABOLICAS

Aumento del Col, TG
RI
Ac Láctico

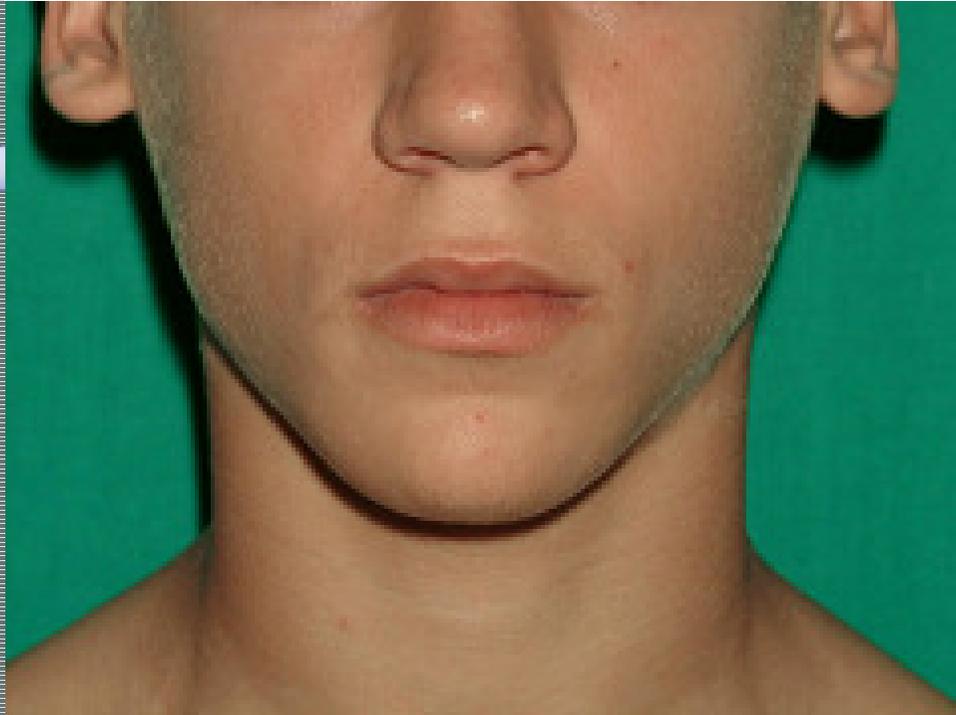
OSTEOPORO SIS

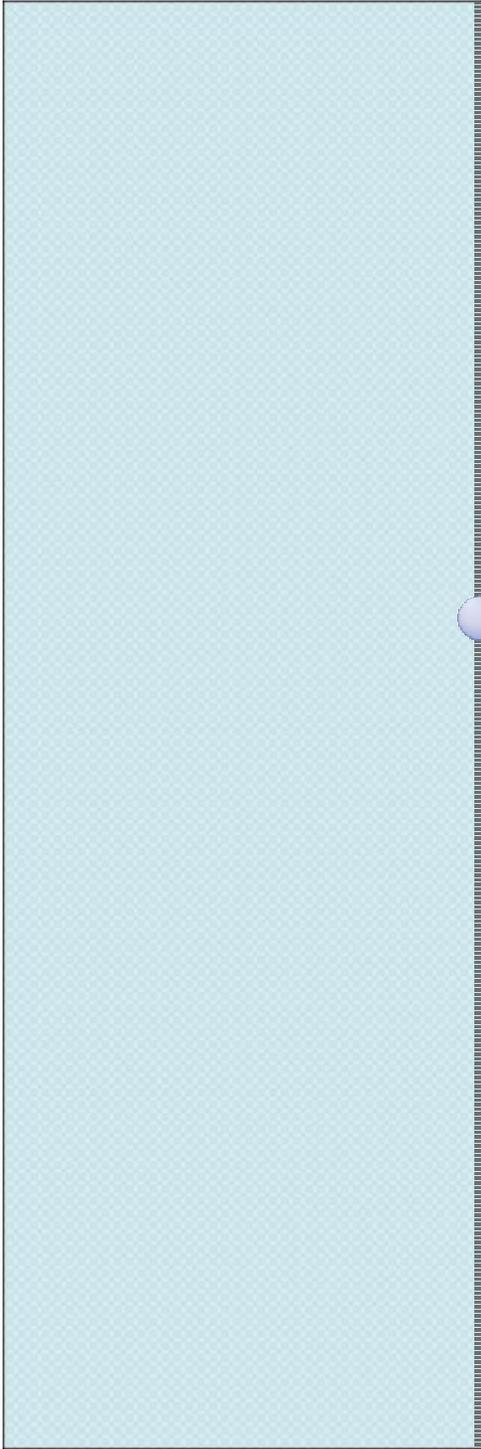
Lipodistrofia en la edad pediátrica

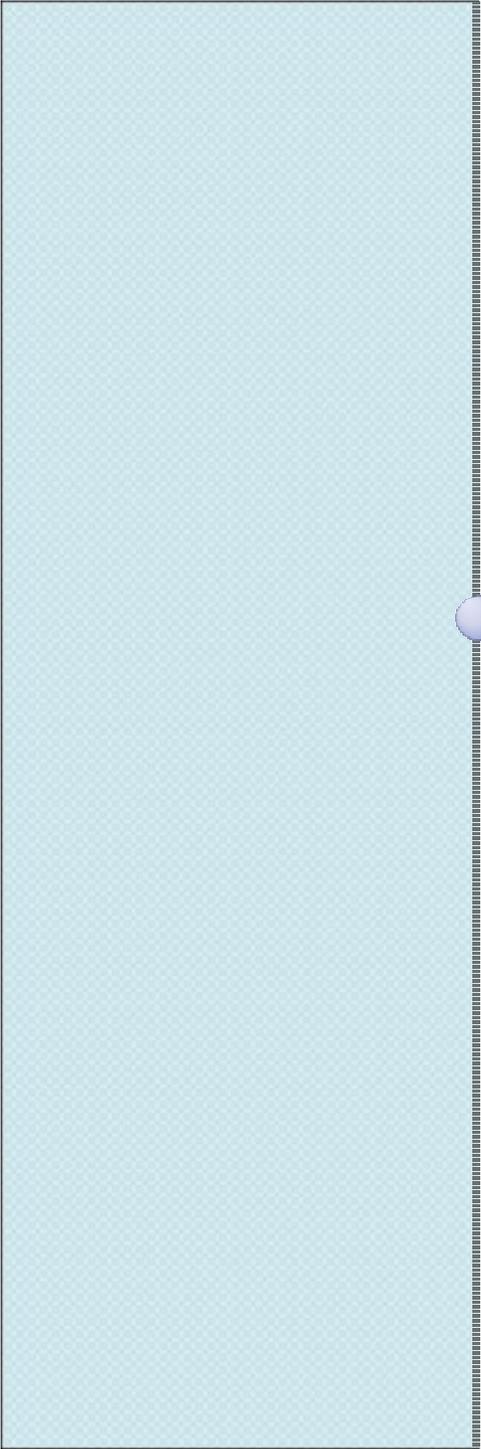
- Problema frecuente y preocupante.
- Prevalencia variable: 18-33%.
- Definición más compleja: niños presentan redistribución grasa durante su crecimiento.
- Las Técnicas para valorar la redistribución de grasa no siempre adaptadas a niños.

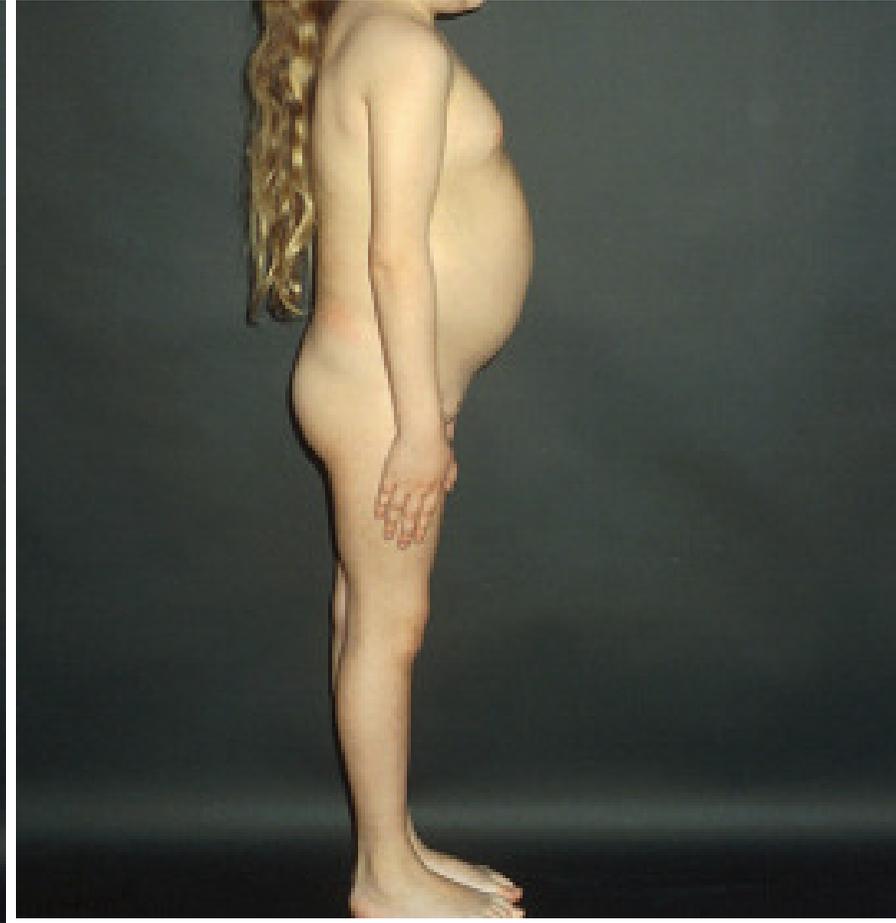
Lipodistrofia en la edad pediátrica

- **Patrón lipoatrofia:** pérdida de grasa a nivel de cara, brazos, piernas y nalgas.
- **Patrón de lipohipertrofia:** acumulo de grasa a nivel de tronco, dorso, zona cervical y mamas.
- **Patrón mixto:** combinación de los dos anteriores.



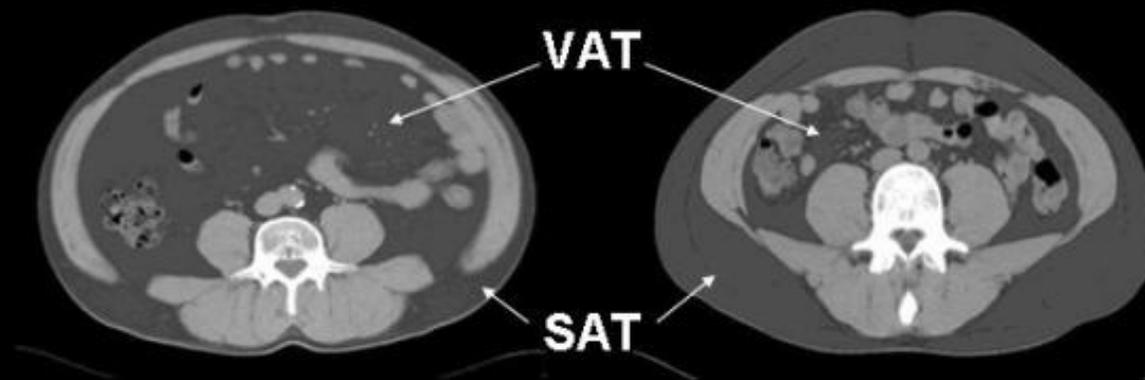






Lipodystrophy: measurement

Abdominal CT scan at level L4



Lipodystrophy

Normal control

VAT = Visceral, SAT = Subcutaneous Adipose Tissue

Síndrome metabólico en el adolescente VIH infectado por transmisión vertical

- «Nueva» patología
- Estudios escasos, con grupos pequeños y heterogéneos de pacientes
- NO sintomáticos
- En fase de desarrollo puberal

- Recomendaciones basadas en otras patologías, y en el consenso entre Expertos
- Experiencia muy escasa con tratamientos

Insulin resistencia

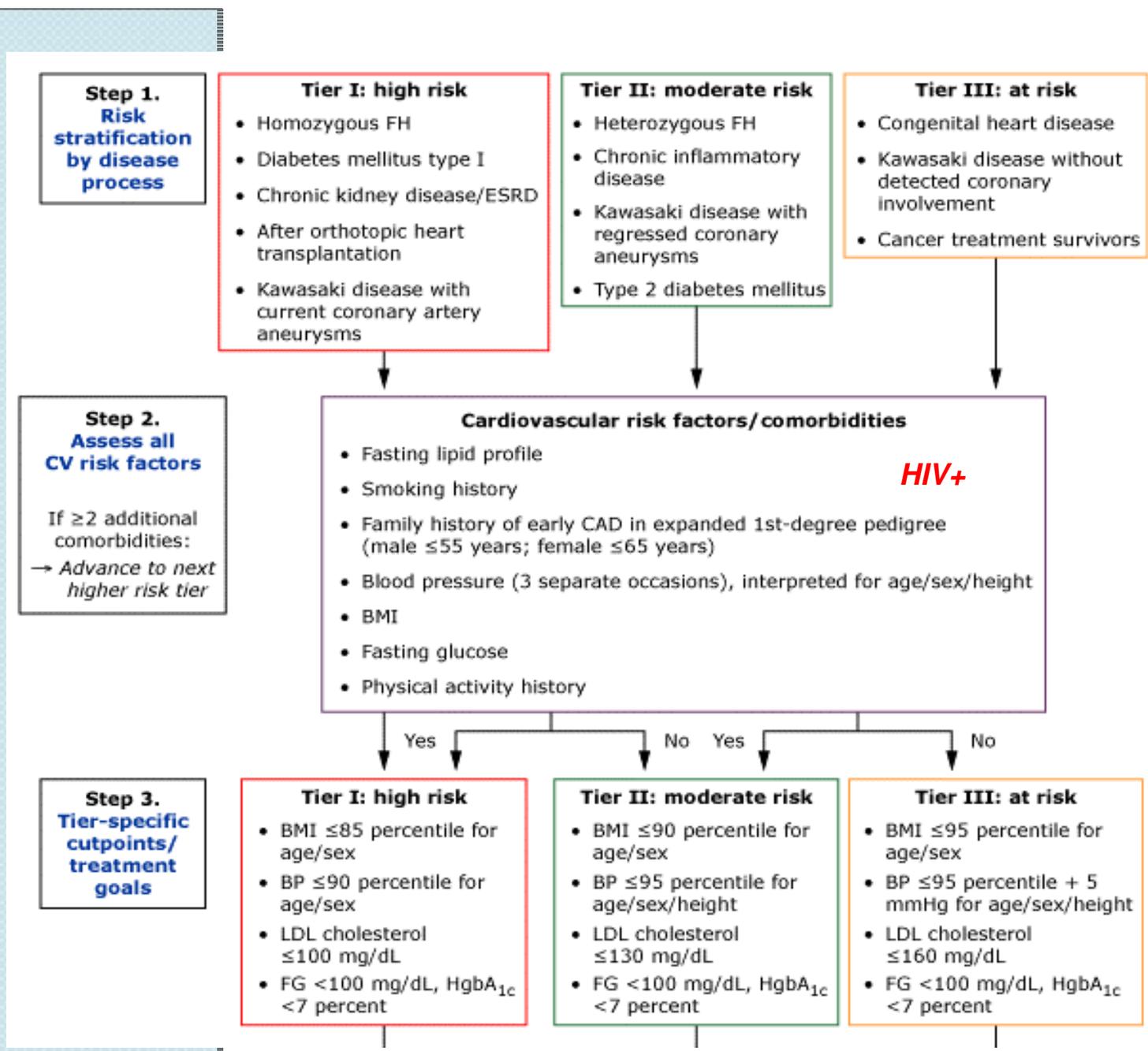
- Origen multifactorial, aunque relacionada con el uso de IPs (y d4T)
- Afecta ~20% de los pacientes en TAR
- Descrita conjuntamente con otras manifestaciones del síndrome metabólico
- ¿Factores de confusión?
- Muy raramente sintomática

Dislipidemias

- Alteración metabólica más prevalente en el adolescente VIH
- Aisladas o en el contexto del síndrome metabólico
- En relación al uso acumulado de TAR, sobretodo RTV (y otros IP), y d4T
- No demostrado aún que constituyan un factor de riesgo de patología cardiovascular

Dislipidemias

- Ateroescclerosis en estudios necrópsicos (Bogalusa Heart Study y Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth)
- Patología subclínica a nivel arterial (grosor de la capa íntima, "rigidez" vascular...); también en adolescentes VIH+
- Enfermedades genéticas del metabolismo del colesterol



Dislipidemias, tratamiento

1. **Cambios en el estilo de vida**

- Dieta adecuada, asegurar nutrición
- "Pérdida" de peso
- Ejercicio físico
- Evitar tabaco, alcohol y otros tóxicos

2. **Modificaciones del TAR**

3. **Tto farmacológico**

- Estatinas y ezetimiba
- Fibratos

Comentarios

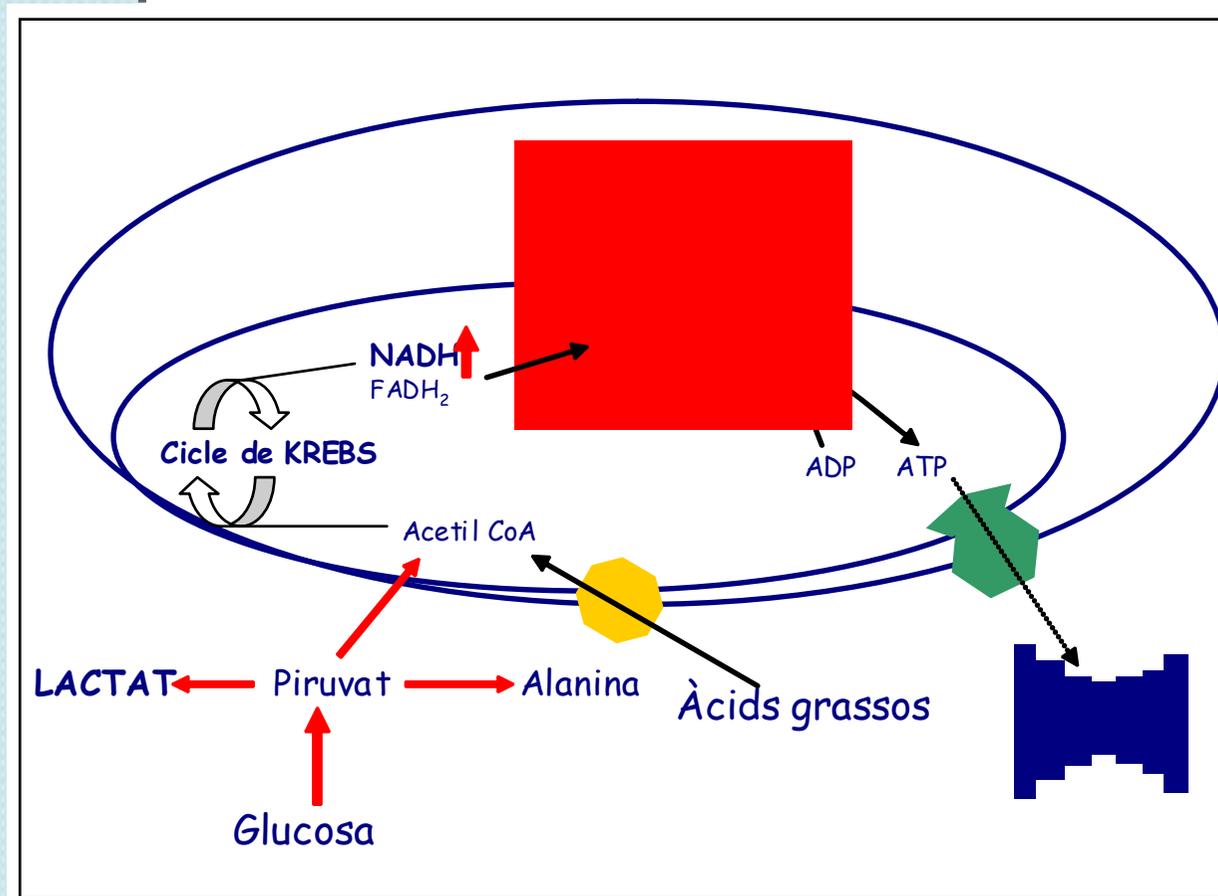
- Prevalencia no despreciable entre la población adolescente VIH+ infectada por transmisión vertical
- Probable repercusión en la salud cardiovascular a medio/largo plazo
- Es preciso, a la vez que muy complejo, mejorar el diagnóstico y el manejo terapéutico de dichas patologías

Hiperlactacidèmia



- Asimptomàtica en la majoria dels casos; prevalença al voltant del 20%
- Simptomàtica (< 0.1% de casos) en el nen...
 - ... símptomes “clàssics”
 - ... símptomes neurològics
 - **MOLT MAL PRONÒSTIC**
- Associada a l'ús d'estavudina, didanosina i/o zidovudina... però també descrita en pacients naïfs

La mitocòndria



Hiperlactacidèmia

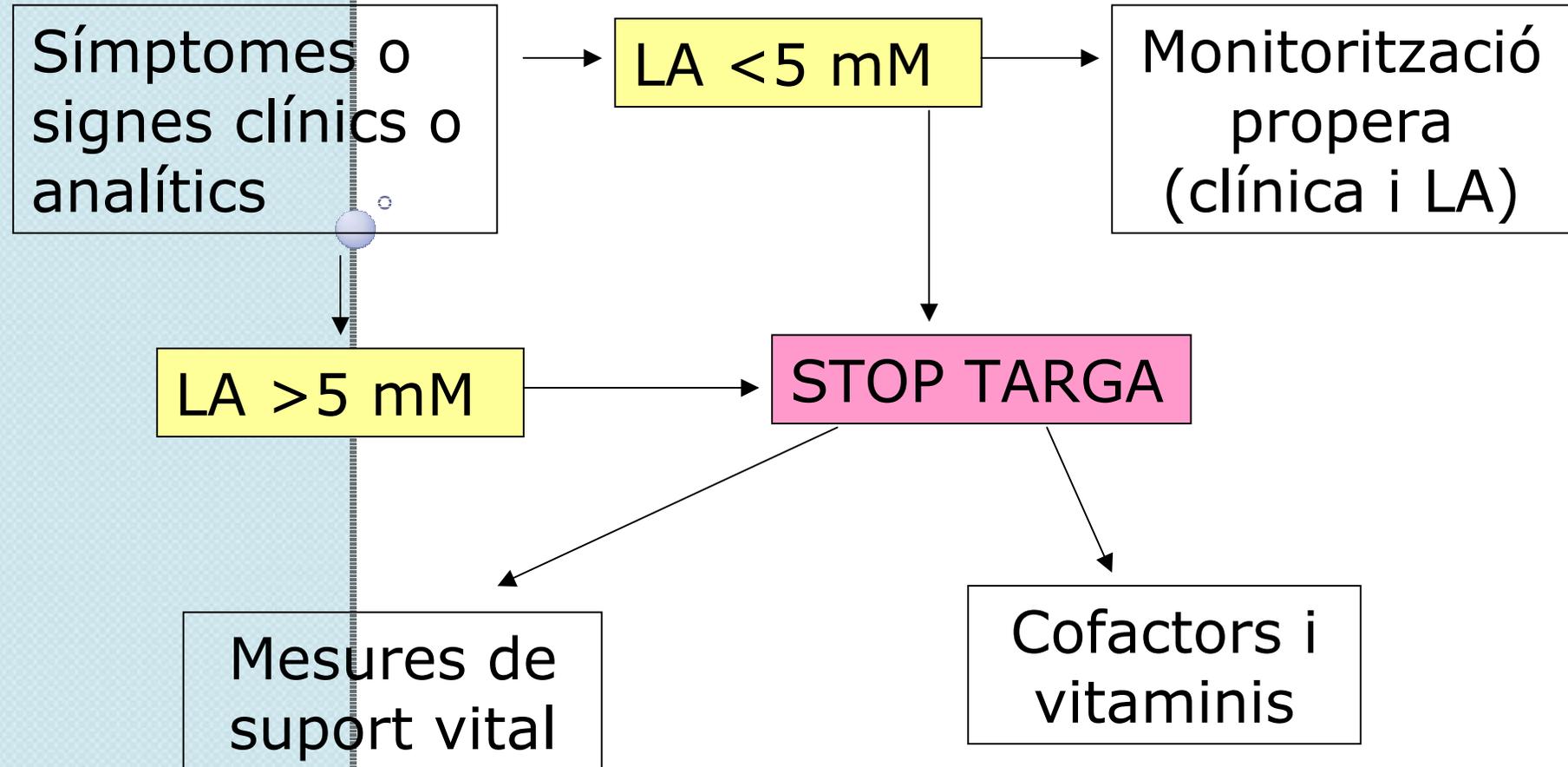
DNA mitocondrial i estudis de la cadena respiratòria mitocondrial

Àcid làctic:

- Gran variabilitat fisiològica
- Baixa especificitat
- No té valor predictiu en el pacient asimptomàtic

... tan sols disposem de la clínica !!

Hiperlactacidèmia



Osteopènia / osteoporosi



- Origen multifactorial
- Empitjora amb TARGA, que causa un augment en el *turnover* ossi
- S'ha relacionat amb estavudina i tenofovir > inhibidors de la proteasa
- NO simptomàtica en la majoria de casos, però pot causar dolors ossis o osteonecrosi femoral

**... i compromet el pic de
densitat mineral òssia !!!**

Adherencia al tratamiento:

- Para evitar el fracaso terapéutico se precisa cumplimiento $>90\%$.
- Implicación de la familia y cuidadores.
- Control y seguimiento de cerca
- Prescripciones claras y adaptadas a los horarios del paciente.
- Intervención del paciente en la elección del régimen terapéutico.

Tratamiento ARV. Limitaciones:

- “Mejora pero no cura”.
- Tratamiento mantenido y complejo.
- Toxicidad a corto, medio y largo plazo:
Lipodistrofia
- Dificultades de cumplimiento.
- Resistencias
 - Fracaso virológico en la mitad de los pacientes tratados.

Cambio de tratamiento:

- Fracaso terapéutico:
 - Progresión de la enfermedad
 - Deterioro inmunológico
 - No control de la replicación viral.
- Intolerancia
- Toxicidad
- Nueva opción mejor.

Consideraciones para cambiar:

- Determinar causa del fracaso:
 - Tratamiento subóptimo
 - Falta de adherencia
 - Problemas farmacocinética-farmacodinamia
 - Considerar posibles interacciones
- H^a de todos los antirretrovirales previos
- Cambio precoz
- **Disponer de fármacos activos**
- **Estudio de resistencias**

Otras estrategias (1):

- Simplificación: cambio IP por NNITI o abacavir.
 - Lipodistrofia
 - Mejora del cumplimiento
- Interrupción del tratamiento:
 - Interrupción estructurada
 - Interrupción “provisional”:
 - Mala adherencia
 - Toxicidad.

Otras estrategias (2):

- Tratamiento cíclico:
 - Inicio precoz (<12 semanas) y mantener durante 24-36 meses (estabilización de la replicación viral).
 - Interrupción hasta reiniciar por criterios clínicos-inmunológicos o virológicos.

Conclusiones (1):

- Infección VIH por transmisión vertical, poco frecuente.
 - Nuevos casos:
 - Niños procedentes de otros países
 - Infección adolescentes (transmisión sexual).
- Mejora del pronóstico y supervivencia de los pacientes infectados:
ASINTOMATICOS.
- Problemas médicos más frecuentes de los niños infectados son secundarios al tratamiento ARV.

Conclusiones (2):

- Indicaciones de tratamiento ARV más “conservadoras”.
- Si se inicia tratamiento:
 - Control clínico exhaustivo.
 - Control de la adherencia
 - Control de la toxicidad asociada a los fármacos ARV.

Objetivos futuros:

- Atención integral de los niños y sus familias: médica, social y psicológica (soporte emocional).
- Prevención de la infección en jóvenes.
- Nuevas pautas terapéuticas que permitan reducir la tasa de transmisión vertical.
- Nuevos fármacos antirretrovirales más potentes, menos tóxicos y con presentaciones pediátricas.