

Actualización: Tratamiento antirretroviral en el paciente pediátrico

Claudia Fortuny Guasch

Unidad de Infecciones. Servicio de Pediatría.
Hospital Sant Joan de Déu. UB

Índice:

- Tratamiento ARV. Objetivos
- Novedades Guías de tratamiento antirretroviral:
 - ▣ Guías Americanas. Septiembre de 2011
 - ▣ Guías Plan Nacional-CEVIHP- SEIP 2011-12
- Indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral
- Tratamiento de inicio
- Tratamiento de pacientes con fracaso
- Nuevos ARV

Guías Americanas. Novedades:

- Grado de recomendación:
 - ▣ A Totalmente recomendado
 - ▣ B Moderadamente recomendado
 - ▣ C Recomendación opcional
- Calidad de la evidencia para la recomendación:
 - ▣ I Basadas en uno o más ensayos clínicos aleatorizados en población pediátrica o Información de 1 o más ECA en adultos con información pediátrica, estudios no randomizados en niños.
 - ▣ II Estudios no randomizados o de cohortes pediátricas con amplio seguimiento, o de adultos con información pediátrica.
 - ▣ III Opinión experto.

Guías Americanas. Novedades:

- Presentación más clara, resumen previo a cada apartado.
- **Apartado diagnóstico:**
 - Identificación de las gestantes:
 - **Repetir test serológico en el 3º trimestre en gestantes con conductas de riesgo, y en zonas con elevada prevalencia de infección.**
 - Pruebas virológicas (PCR) en gestantes con sospecha infección aguda.
 - Identificación gestantes parto (test rápidos y pruebas virológicas si infección aguda)
 - Recomendación de realización de test virológico en las primeras 48 h de vida, en RN expuestos con elevado riesgo de infección:
 - Hijos de madres con CV detectable o
 - Hijos de madres que no recibieron tratamiento ARV.
 - **Hijos de madres con infección VIH durante embarazo.**
- Inclusión como prueba alternativa para el diagnóstico la determinación cualitativa del ARN-VIH (APTIMA HIV-1 RNA Qualitative Assay). <http://www.aidsinfo.nih.gov>

Guías Americanas. Novedades:

- Cambio en la indicación de inicio de tratamiento
- Cambios en la indicación de ARV en niños:
 - ITINN contraindicados en menores de 3 años expuestos a NVP.
 - EFV contraindicado en adolescentes (niñas) sexualmente activas.
 - Indicación de DRV como IP alternativo en niños naïve ≥ 6 años.
 - NFV sólo en circunstancias especiales en niños de edad ≥ 2 años
- Información de los ARV, efectos secundarios, toxicidad: unificada en tablas.
- Apartado de cumplimiento.

Guías OMS. Novedades:

- Grado de recomendación basado en la información disponible
 - Totalmente recomendado
 - Condicional
 - No recomendado
- Calidad de la evidencia para la recomendación:
 - Alta
 - Moderada
 - Baja
 - Muy baja

Objetivos del Tratamiento ARV

- Evitar o reducir los efectos del VIH en el organismo y disminuir la mortalidad asociada a la infección.
- Preservar o restaurar la función del sistema inmunológico
- Control de la replicación viral completo y mantenido.
- Mantener y/o normalizar el desarrollo/crecimiento somático y el neurocognitivo.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados
- Disminuir la inflamación secundaria a la infección VIH

Antes de iniciar el Tratamiento:

- Asegurar la colaboración de la familia
- Establecer las alternativas al fracaso
- Asegurar un buen control y seguimiento
- Preparación previa del paciente y familia (ingreso)
- Información acerca de cómo actúan los antirretrovirales (no disminuir dosis) y sus efectos no deseables.
- Estudio de resistencias.

Antes de iniciar el Tratamiento:

- Escoger la combinación de ARV según:
 - ▣ Clínica (NRL, dislipemias familiares, anemia...)
 - ▣ Situación inmunológica
 - ▣ Carga viral
- Características del paciente:
 - ▣ Edad,
 - ▣ Exposición previa a ARV (profilaxis de la transmisión vertical
 - ▣ Capacidad para tomar comprimidos o cápsulas.
- Tener en cuenta posibles coinfecciones: TBC, Hepatitis B y C
- Evitar interacciones entre los ARV y con otros fármacos.

Cuando iniciar el TAR en los pacientes pediátricos ?:

- Decisión aún hoy controvertida.
- La indicación de TAR es más agresiva en niños :
 - ▣ Momento de la infección conocido (transmisión vertical)
 - ▣ Progresión de la enfermedad más rápida.
 - ▣ Ausencia de parámetros de laboratorio con valor pronóstico predictivo en <12 meses.
- Todas las recomendaciones consideran la situación clínica del paciente, el porcentaje o recuento de linfocitos CD4 y la carga viral (ARN VIH).

Cuando iniciar el TAR en los pacientes pediátricos ?:

□ Inicio precoz del tratamiento:

- Protege la destrucción del sistema inmune y preserva su función.
- Reduce el efecto citopático del VIH y evita la progression
- Previene el desarrollo de subpoblaciones virales/mutaciones. Potencialmente la capacidad de generar resistencias.
- Reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, renal, ósea, hepática, neoplasias y alteraciones neurocognitivas secundarias inflamación crónica.

□ Tratamiento diferido:

- El cumplimiento mejora en pacientes sintomáticos.
- Reducción e los efectos secundarios y/o toxicidad ARVs
- Disminución de las resistencias

TAR en lactantes <12 meses

- **Indicación de tratamiento antirretroviral combinado en todos los lactantes menores de 1 año infectados por el VIH independientemente de la clínica, situación inmunológica (% CD4) y de su carga viral (AI)**
 - ▣ Asegurar la adherencia antes de iniciar el tratamiento. (AIII)
 - ▣ Escasa información en relación a la eficacia del tratamiento precoz en lactantes, reduce mortalidad.
 - ▣ Se desconoce si los niños que iniciaron tratamiento precoz podran interrumpirlo en un futuro.

Indicación de TAR en lactantes <12 meses

Criterio	Recomendación
Independientemente de la clínica, situación inmunológica y carga viral	<i>Tratar</i> (AI)

Indicación de TAR en niños >12 meses

- Factores a tener en cuenta para considerar iniciar el tratamiento:
 - Presencia de síntomas o signos atribuibles a la infección VIH.
 - Caída rápida (disminución) del recuento o porcentaje de linfocitos CD4, con cifras cercanas a la inmunodepresión grave (clase 3: Porcentaje de linfocitos CD4 <15%, o recuento en mayores de 6 años < 200 células /mL)
 - Elevación de la carga viral, cifras cercanas a > 100,000 copias/mL)
 - Disponibilidad y capacidad del paciente y cuidadores para realizar el tratamiento.

Indications de inicio de TAR en niños entre 1 y <5 años de edad

15

Criterio	Recomendacion
SiDA o Clinica categoria B*	Tratar (AI*)
CD4 <25%, Independientemente clínica y carga viral	Tratar (AII)
Niños asintomáticos (N) o con sintomatología leve (A) o un único episodio de infección bacteriana (B) y CD4 ≥ 25% y Carga viral ARN-VIH ≥100,000 copias/mL	Tratar (BII)
Niños asintomáticos o con sintomatología leve (A) y CD4 ≥25% y Carga viral ARN-VIH <100,000 copias/mL	Considerar tratar o diferir el tratamiento (CIII)

Indications de inicio de TAR en niños ≥5 años de edad

Criterio	Recomendación
SiDA o Clinica categoria B*	Tratar (AI*)
CD4 ≤500 células/mcL independientemente clínica y carga viral ((AI* para CD4 <350 cel/mm ³ y BII* si CD4 350–500 cel/mm ³).	Tratar (AI-BII)
Niños asintomáticos (N) o con sintomatología leve (A) o un único episodio de infección bacteriana (B) y CD4 > 500 células/mcL y Carga viral ARN-VIH ≥100,000 copias/mL	Tratar (BII)
Niños asintomáticos o con sintomatología leve (A) y CD4 ≥ 350 células/mcL y Carga viral ARN-VIH <100,000 copias/mL	Considerar tratar o diferir el tratamiento (CIII)

Pautas para el tratamiento de inicio

Análogos de los nucleosidos (NITI)

2 NITI:

▣ Primera elección:

- ▣ ABC+3TC o FTC (HLA B5701*) >3m
- ▣ ZDV+3TC o FTC
- ▣ TNF+3TC o FTC (Adolescentes >12 años y Tanner 4-5)

▣ Alternativas:

- ▣ ddl + (3TC or FTC)
- ▣ TDF + (3TC or FTC):adolescentes >12 años y Tanner 3
- ▣ ZDV + ABC* o ZDV + ddl

▣ Sólo en circunstancias especiales:

- ▣ d4T + (3TC o FTC)
- ▣ TNF + (FTC o 3TC) en adolescentes Tanner 1-2

Pautas con Inhibidores de Proteasa (IP)

▣ 1 IP:

▣ Primera elección:

- ▣ Lopinavir-rit.
- ▣ Atazanavir-r niños edad ≥ 6 años

▣ Alternativas en niños edad ≥ 6 años

- ▣ Fos-Amprenavir/ritonavir
- ▣ Darunavir-rit

Pautas para el tratamiento de inicio,

Análogos de los nucleósidos (NITI)

Pautas con no nucleósidos ITI (ITINN)

2 NITI:

▣ Primera elección:

- ▣ ABC+3TC o FTC (HLA B5701*) >3m
- ▣ ZDV+3TC o FTC
- ▣ TNF+3TC o FTC (Adolescentes >12 años y Tanner 4-5)

▣ Alternativas:

- ▣ ddl + (3TC or FTC)
- ▣ TDF + (3TC or FTC):adolescentes >12 años y Tanner 3
- ▣ ZDV + ABC* o ZDV + ddl

▣ Sólo en circunstancias especiales:

- ▣ d4T + (3TC o FTC)
- ▣ TNF + (FTC o 3TC) en adolescentes Tanner 1-2

1 ITINN:

▣ Primera elección:

- ▣ Niños ≥ 3 años: EFV

▣ Alternativa:

- ▣ Niños > 3 años: NVP

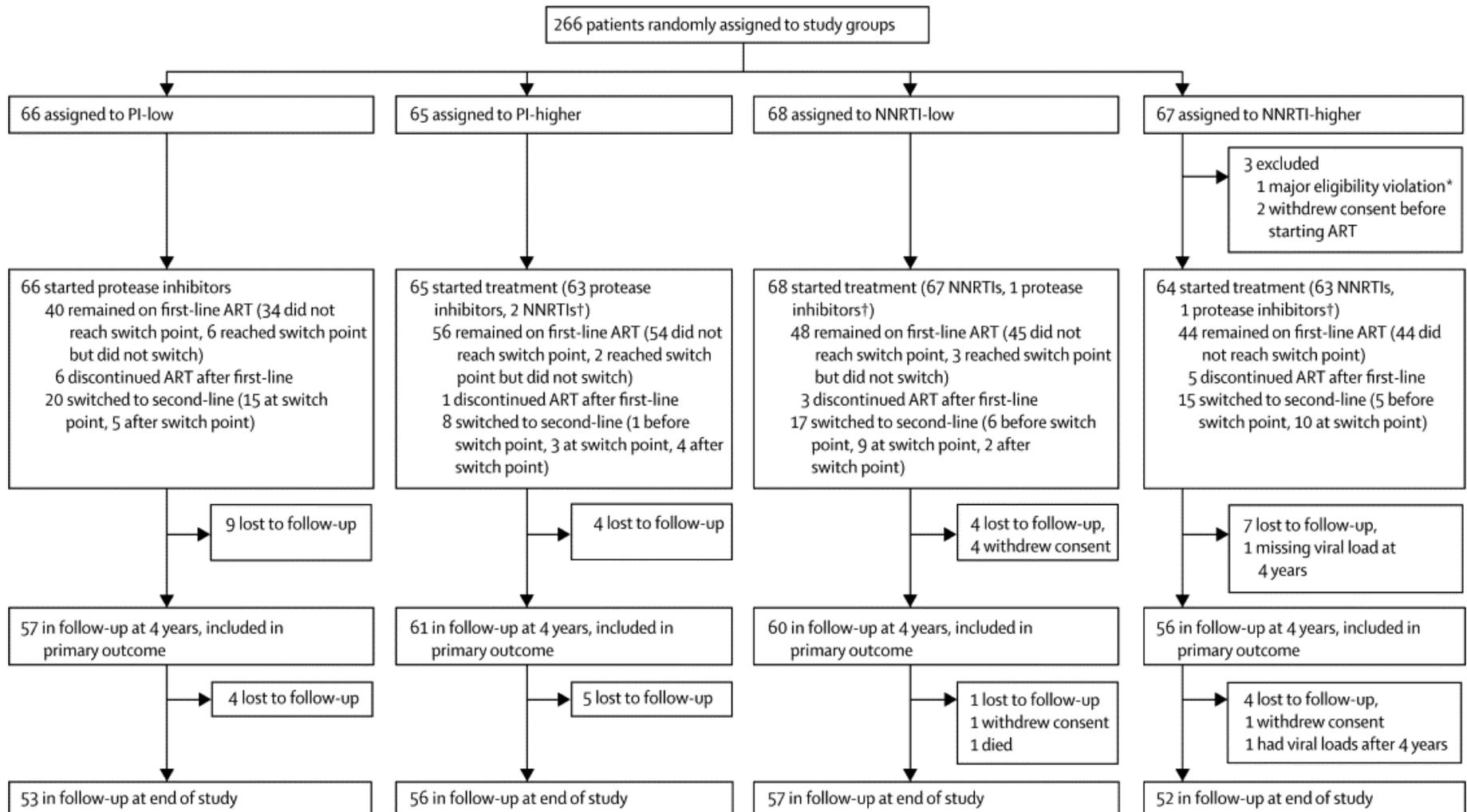
- ▣ EFV es potencialmente teratogénico y debería evitarse en adolescentes sexualmente activas. No está indicado en < 3 años.

- ▣ ** NVP no debe ser pauta de inicio en chicas con recuento de CD4 >250 células/ μ L (All*), ni

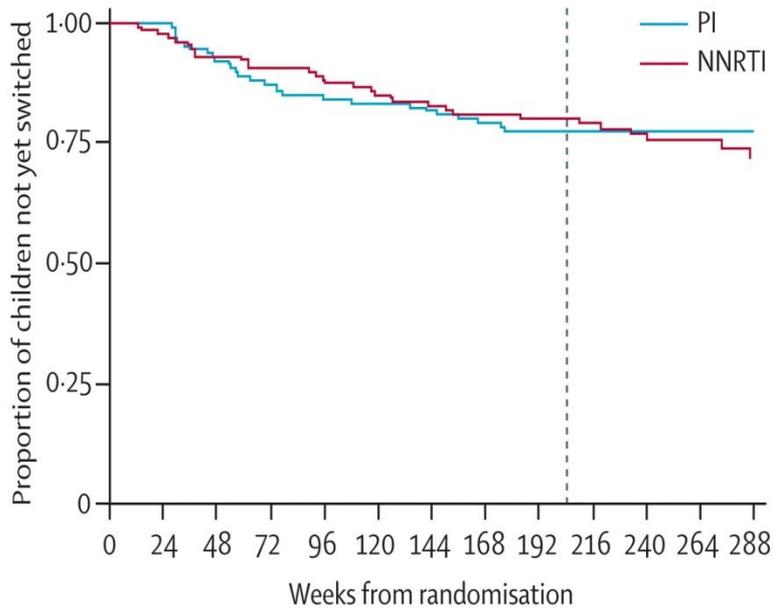
Iniciar con IP o No nucleosido?

- Según las Guías Americanas, todos los menores de 3 años deben iniciar tratamiento con IP:
 - ▣ Lopinavir-ritonavir.
- Los resultados del PENTPACT/PENTA 9-PACTG 390) *Lancet Infect Dis 2011;11: 273–83* , indican que no hay diferencias entre inicio de tratamiento con IP o con NNITl.
 - ▣ Edad media de los niños 6,7 años.
 - ▣ Diferencia es que los niños que fracasan con un régimen de No NITl, acumulan resistencias a estos fármacos y a NITl.

Esquema PENPACT-Penta 9

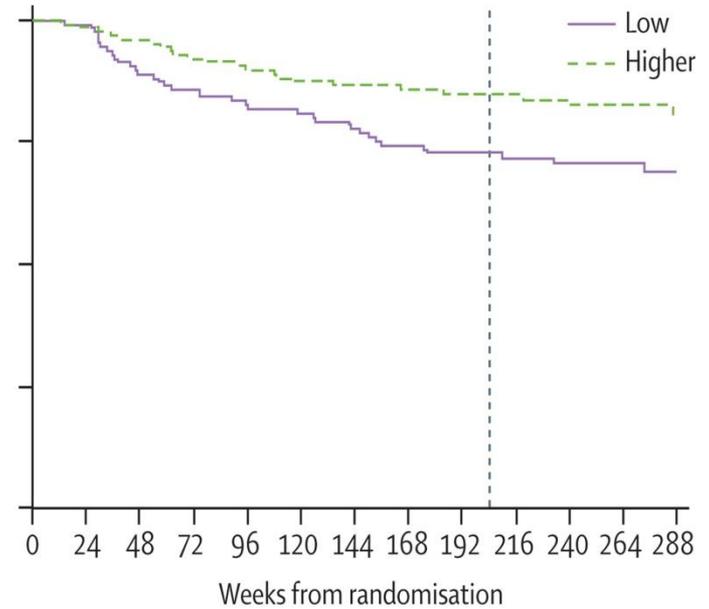


Time to switch to second-line ART



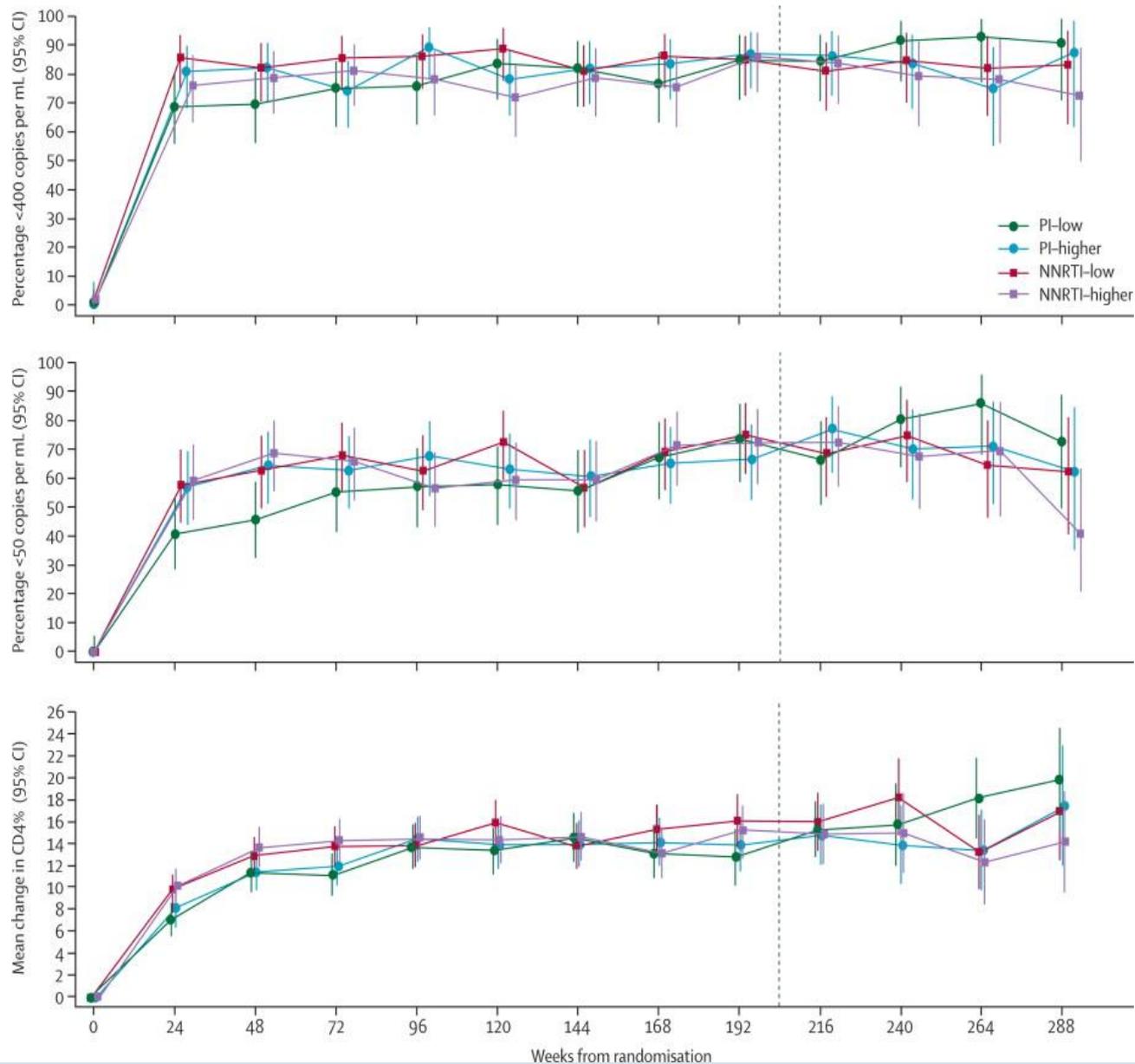
Number at risk

PI	131	130	115	108	104	103	100	96	92	82	72	51	37
NNRTI	132	126	119	115	110	106	98	94	92	82	63	46	36



Number at risk

Low threshold	134	130	112	106	102	100	94	88	85	78	64	50	38
Higher threshold	129	126	122	117	112	109	104	102	99	86	71	47	35



Supresión virológica y cambios en CD4% durante el seguimiento

Antirretrovirales (ARV) comercializados

NITI

- ✓ Abacavir (ABC)
- ✓ Didanosina (ddI)
- ✓ Emtricitabin (FTC)
- ✓ Lamivudina (3TC)
- ✓ Estavudina (d4T)
- ❖ Tenofovir (TDF)
- ✓ Zidovudina (AZT, ZDV)

NNITI

- ❖ Delavirdina (DLV)
- Efavirenz (EFV)
- ❖ Etravirina (ETR)
- ✓ Nevirapina (NVP)

IP

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

Inhibidores Fusion

- Enfuvirtide (ENF, T-20)

Antagonista CCR5

- ❖ Maraviroc (MVC)

Inhibidor Integrase

- ❖ Raltegravir (RAL)

✓ = Aprobados EMEA -FDA en niños

□ Aprobados con limitación de edad

❖ No aprobados en niños

Tratamiento de inicio recomendado

Niños de edad ≥ 14 días y < 3 años ¹	2 NRTIs + LPV/r ¹
Niños de edad ≥ 3 años	2 NRTIs + EFV ² 2 NRTIs + LPV/r
Niños de edad ≥ 6 años	2 NRTIs + ATV (doisis bajas RTV) 2 NRTIs + EFV ² 2 NRTIs + LPV/r

¹ LPV/r no debe ser administrado a neonatos de menos de 42 semanas (contando desde el primer día de la última regla) o al menos 14 días de vida.

² EFV sólo disponible en cápsulas, sólo debería ser utilizado en niños de edad ≥ 3 años y peso ≥ 10 kg. No debe ser administrado en chicas en edad fértil.

Tratamiento de inicio alternativo:

Cualquier edad	2 NRTIs + NVP ³
Ni@s edad > 6 años	2 NRTIs + DRV (dosis bajas RTV) 2 NRTIs + FPV (dosis bajas RTV)

³ NVP no debe administrarse a chicas post-puberales con recuento de linfocitos CD4 >250, salvo que el beneficio supere al riesgo.

Tratamiento de inicio, sólo en circunstancias especiales

- 2 NITIs + ATV no potenciado (adolescentes \geq 13 años y peso $>$ 39 kg)
- 2 NRTIs + FPV no potenciado (niños de edad \geq 2 años)
- 2 NRTIs + NFV (niños \geq 2 años)
- ZDV + 3TC + ABC*

* Test HLA-B*5701 antes de iniciar ABC; Abacavir está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo (All*).

ARV no recomendados en el tratamiento de inicio

Información insuficiente

- Combinación que incluya ARV de tres clases: NITI + NNITI + IP
- Maraviroc
- Etravirine
- Raltegravir
- Tenofovir (información insuficiente en niños <12 años o ≥ 12 y Tanner 1)
- Enfuvirtide
- EFV niños de edad <3 años

Fármacos no recomendados en pacientes pediátricos

Toxicidad potencial, inferior potencia o insuficiente información sobre dosis

- ATV (no potenciado) en <13 años y/o <39 kg
- IDV
- PTV
- NFV en <2 años
- SQV
- RTV (dosis plenas)
- EFV en gestantes (1^a trimestre o adolescentes fértiles)
- NVP en chicas con CD4 >250 o chicos >400
- Dos IP a dosis plenas

Combinaciones de ARV No recomendadas en niños

Componentes	Razón	Excepcion
EFV en 1st trimestre del embarazo o si no puede garantizarse contracepción efectiva.	Potencial teratogenicidad.	No hay posibilidad de utilizar otro ARV y el beneficio de ello supere al riesgo.
NVP en adolescentes chicas con CD4 >250 o chicos con CD4 >400	Incremento del riesgo de toxicidad hepática.	Sólo si el beneficio supere al riesgo.
SQV, DRV o TPV no potenciados	Escasa biodisponibilidad e inferior actividad	Sólo si el beneficio supere al riesgo.

Combinaciones de ARV No rcomendadas en niños

Componentes	Razon	Excepcion
ATV plus IDV	Riesgo potencial y aditivo de hiperbilirubunemia	No
Combinaciones de dos-NNITI	Toxicidad aumentada	No
Combinación de 2 NITI: d4T más ZDV	Compiten misma vía metabólica, efecto antagónico.	No
Combinación de: 3TC plus FTC	Comparten mutaciones de resistencia, no efecto sinérgico	No

Combinaciones de ARV No recomendadas en niños

Regimen	Razón	Excepción
Monoterapia	Desarrollo de resistencias Insuficiente actividad antiviral	Profilaxis transmisión vertical. 3TC o FTC, como régimen de transición
Dos NITI	Desarrollo de resistencias Insuficiente actividad antiviral	No recomendado nunca como terapia de inicio. Cuando un paciente con 2 NITI tenga una adecuada respuesta virológica.
TDF + ABC + (3TC o FTC)	Tasa elevada de fallos virológicos	No
TDF + ddl + (ETC or FTC)	Tasa elevada de fallos virológicos	No excepciones

Criterios para seleccionar el TAR

- Información que demuestre capacidad para conseguir una supresión viral mantenida y mejorar la inmunidad. **Potencia**
- Disponibilidad de datos pediátricos (**EC**)
- Incidencia y características de la toxicidad asociada a los ARVs (**Experiencia**)
- Disponibilidad de presentaciones adecuadas para niños.
- Pauta: horarios, intervalos y restricciones dietéticas.
- Interacciones potenciales con otras medicaciones

Consideraciones antes de TAR

- Evaluar la situación clínica del paciente y su riesgo de progresión :
 - ▣ Antecedentes e historia de las enfermedades presentadas
 - ▣ Situación inmunológica (evolución del recuento y % de CD4)
 - ▣ Carga viral (actual y evolución)
- Disponibilidad de presentaciones adecuadas de ARV
- Complejidad del régimen y sus potenciales EA
- Impacto del tratamiento escogido en futuras opciones.

Consideraciones antes de iniciar TAR

- Tener en cuenta la habilidad y recursos del paciente/cuidadores para asumir el tratamiento.
- Presencia de comorbilidades (ejemplo: TBC, hepatitis B o C, enfermedad hepática o renal)
- Valorar las posibles interacciones de los ARV con otros fármacos (antihistamínicos, antifúngicos, anovulatorios, anestésicos, antidepresivos....)

Estrategias para el éxito

- Preparar al paciente y a sus cuidadores:
 - ▣ Asumir la necesidad y objetivos del TAR
 - ▣ Evaluar su capacidad para realizarlo correctamente (ingreso hospitalario si hay dudas).
- Utilizar la combinación de ARV adecuada:
 - ▣ Posología, intervalos, relación con las comidas, horarios..
- No comprometer opciones futuras de tratamiento:
 - ▣ Evitar combinaciones de tres familias de ARV (Ips, NNITI, NITI).
- Maximizar la adherencia
- Individualizar el tratamiento, adaptandolo al paciente.

Control de los pacientes en TAR

- **Control clínico:** peso, talla, perímetro craneal. Desarrollo neurocognitivo, exploración clínica...
- **Monitorizar CD4:** % en menores de 5 años y número absoluto en niños de edad > 5 años, cada 3-4 meses (en especial menores de 2 años)
- **Carga viral** (técnica ultrasensible), en pacientes en tratamiento: cambios de 5 veces ($0,7 \log_{10}$) en ARN-VIH copias / ml en niños <2 años de edad o tres veces ($0.5 \log_{10}$) el cambio en los niños ≥ 2 años es biológica y clínicamente significativos.
- **Laboratorio:** Hemograma, bioquímica hepática y renal, albumina, perfil lipídico, glucosa.
- Control otras coinfecciones: VHB, VHC, CMV..

Control y Seguimiento de los pacientes en tratamiento ARV

- Basal: hemograma completo, bioquímica (transaminasas, creatinina, ionograma, Ca-P, glucosa, lípidos, sedimento de orina. CD4-CD8, carga viral.
- Genotipo: estudio de resistencias.
- Control clínico: 1-2 semanas (adherencia, efectos secundarios)_(AIII).
- Control 4-8 semanas: clínico (efectos secundarios, adherencia), control analítico (CV, CD4, hemograma, función hepática y renal)
_(AIII)
- Control pacientes estables clínico y analítico 3-4 meses (adherencia, toxicidad, eficacia)_(AII*)
- En pacientes que inician tratamiento (nevirapina) o tras cambio del mismo, precisan control más frecuente _(AIII)

Tratamiento ARV 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.
- Adaptar e individualizar el tratamiento:
 - ▣ Pautas de más fácil cumplimiento. Evitar efavirenz chicas sexualmente activas, y adecuar nevirapina a CD4.
- Iniciar control ginecológico en chica: contracepción. Control de gestación si embarazo.
- Preparación para la transición a la Unidad de adultos.

Adherencia-Cumplimiento

- Fundamental para el éxito del TAR
- Plantear antes del inicio del TAR y cambios las estrategias para mantener un adecuado cumplimiento (AIII)
- Control del cumplimiento en cada visita, explorando nuevas estrategias para mantener o mejorar la adherencia (AIII)
- Utilizar además del control de la CV otros métodos para controlar el cumplimiento (AII)
- Evitar prejuicios y actitud censoradora frente al paciente y su familia, implicar en el cuidado y compartir objetivos del cuidado (AII*)
- Prescribir combinaciones de ARV facil cumplimiento (QD), adpatarlas a las necesidades-preferencias paciente (AI*)

Adherencia niños:

- Requiere de la colaboración padres o cuidadores:
 - ▣ Horarios
 - ▣ Tiempo: los niños frecuentemente rechazan tomar medicación
- La formulación de los ARV es fundamental: sabor de los jarabes, tamaño de las cápsulas o comprimidos..
- La administración de fármacos fuera del hogar es difícil, si se oculta el diagnóstico.
- Plantear previamente soluciones a los problemas más frecuentes: rechazo tomas, cambio de rutina...

Adherencia adolescentes:

- Punto clave:
 - ▣ Rechazo-negación a la infección=abandono del TAR
 - ▣ Desconfianza con el médico y el TAR
 - ▣ Desinformación
 - ▣ Escaso soporte familiar
 - ▣ Depresión, trastorno de conducta, abuso de tóxicos (cannabis, alcohol).
 - ▣ Tratamientos complejos con elevado número de pastillas.
 - ▣ Enfermedad avanzada,
 - ▣ Cansancio..

Cambio de tratamiento ARV:

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

Cambio de TAR tras fracaso:

- Determinar causa del fracaso:
 - ▣ Tratamiento subóptimo
 - ▣ Falta de adherencia
 - ▣ Problemas farmacocinética-farmacodinamia
 - ▣ Considerar posibles interacciones
- H^o de todos los antirretrovirales previos
- Cambio precoz
- **Disponer de fármacos activos, el máximo (3)**
- **Estudio de resistencias**

Otras estrategias:

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

Conclusiones:

- Pocas novedades.
- El número de fármacos antirretrovirales sigue siendo reducido.
- Son necesarios más estudios en pacientes pediátricos, que permitan resolver dudas aún pendientes.
 - ▣ Nuevas combinaciones potentes y eficaces:
 - Base ITINN o
 - IP

Conclusiones:

- Pero:
 - ▣ Los tratamientos disponibles no permiten erradicar la infección.
 - ▣ Los tratamientos deben ser mantenidos:
 - ▣ Es necesario por ello plantear nuevas estrategias de tratamiento:
 - Tratamientos QD
 - Interrupción en pacientes con tratamiento precoz (CHER)
 - Tratamiento de inducción-simplificación
 - Tratamientos ciclicos (5 días si/descanso fin de semana)
 - Tratamientos de mantenimiento: Monoterapia IP

Muchas gracias

cfortuny@hsjdbcn.org

cfortuny@ub.edu