



Tratamiento antirretroviral en el primer año de vida

Clàudia Fortuny Guasch

Agrupació Sanitaria Hospital Sant Joan de Déu-
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona

Tratamiento antirretroviral en el primer año de vida

Clàudia Fortuny Guasch

Servei de Pediatria. Hospital Sant Joan
de Déu

XIII Jornades Fundació Lucía

Características del recién nacido y lactante.

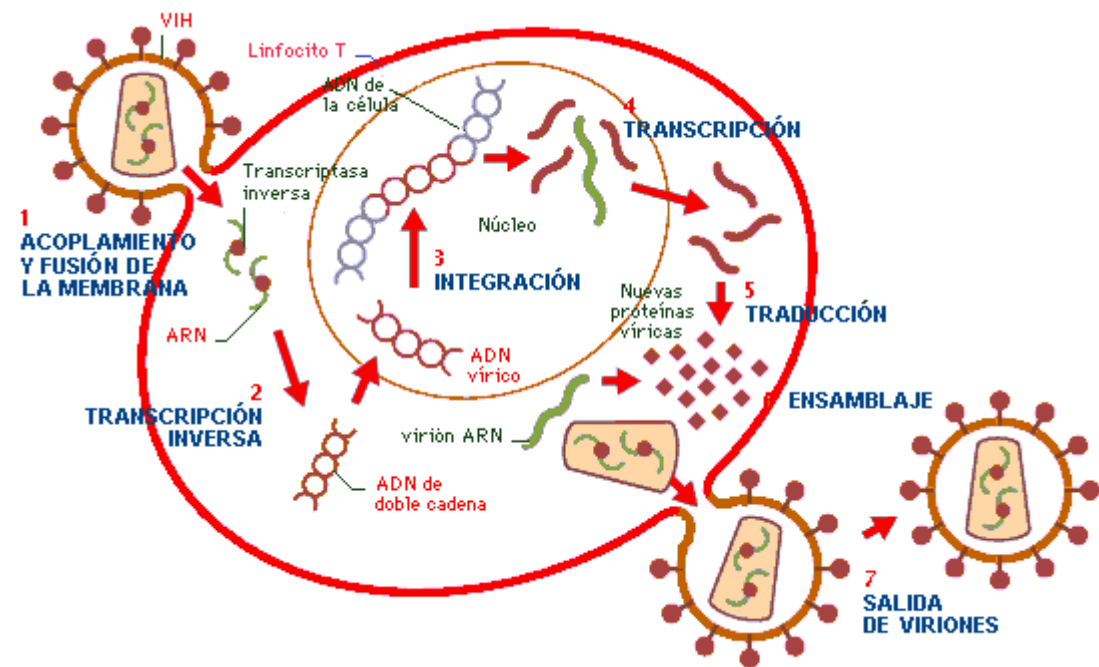
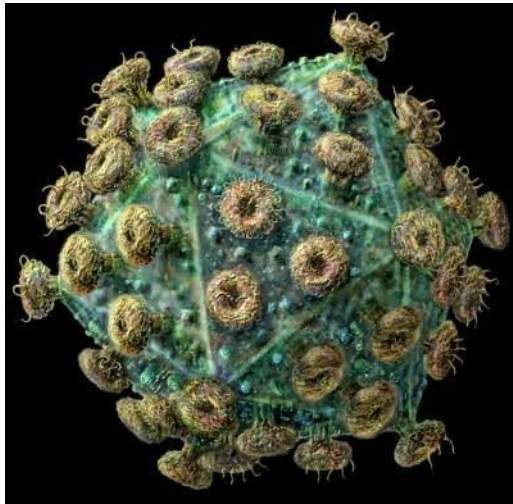
- ❑ Organismo en desarrollo
- ❑ Sistema inmunológico no diferenciado
- ❑ Inmadurez celular
- ❑ Susceptibilidad a las infecciones
- ❑ Farmacocinética y farmacodinamia variables.

Características del VIH-1:

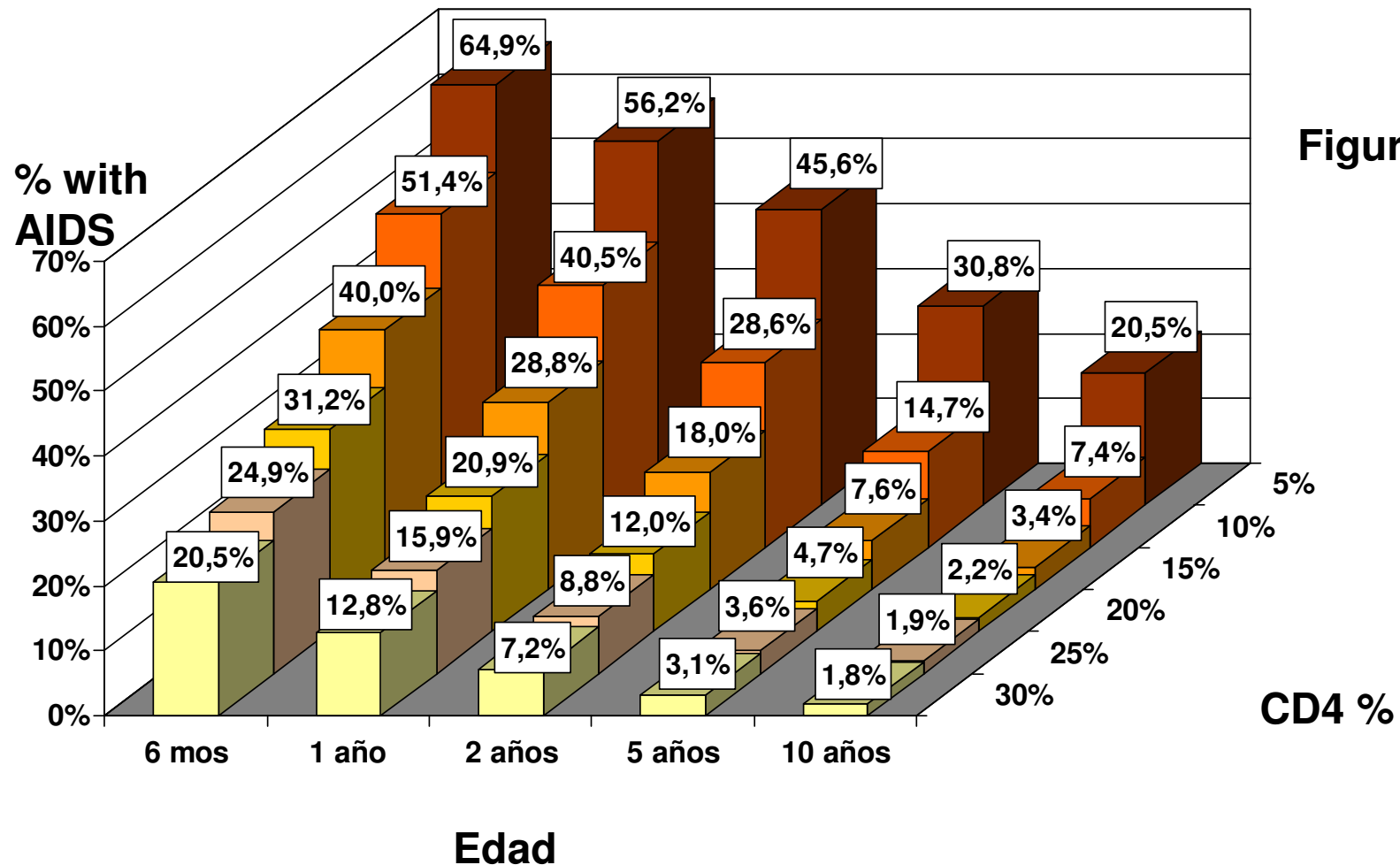
- ❑ Elevada capacidad de replicación.
- ❑ Cinética de replicación mas elevada durante los primeros meses de vida.
- ❑ Periodo de incubación de la enfermedad corto.
- ❑ Elevada progresión a sida, en ausencia de tratamiento:



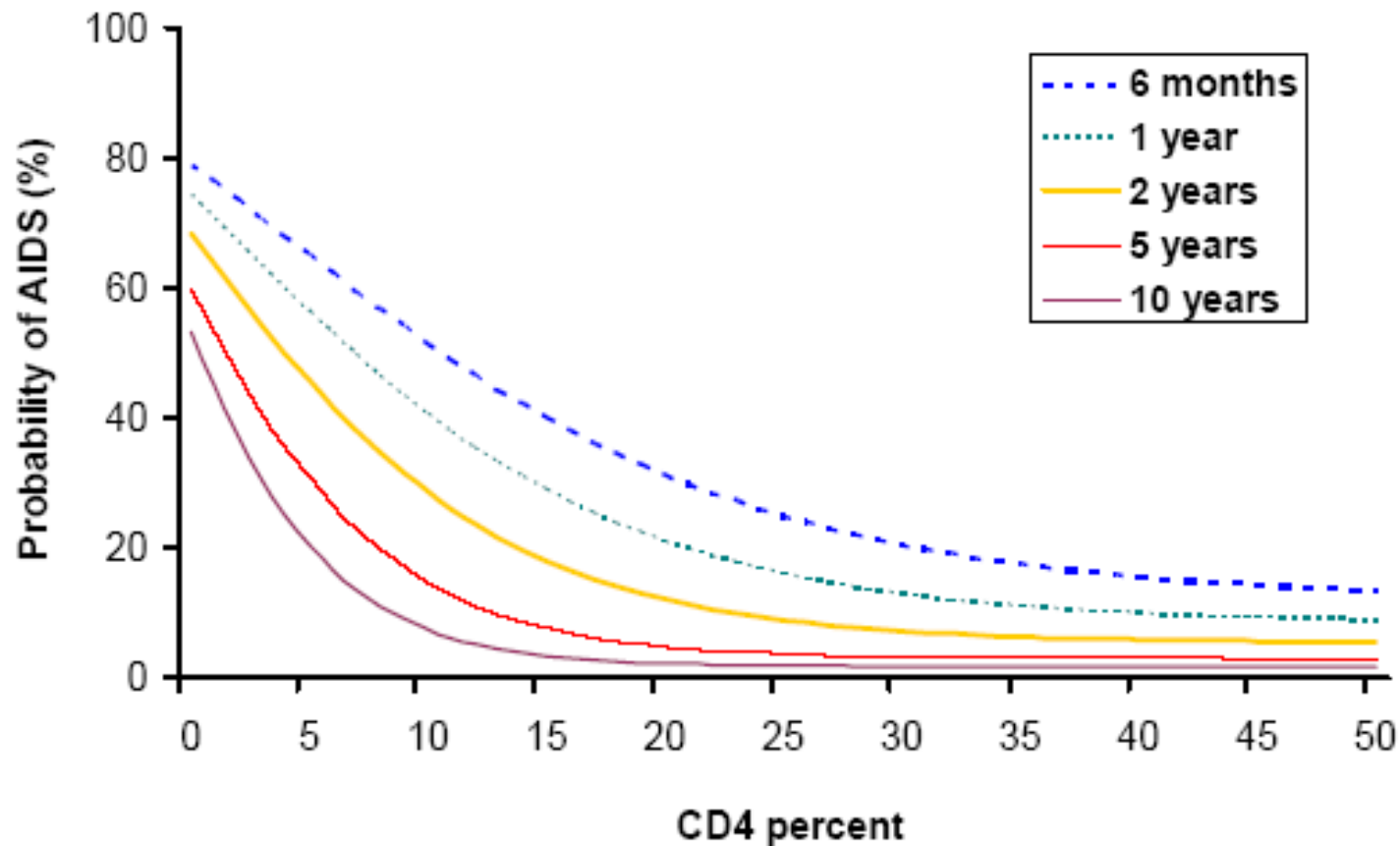
El VIH



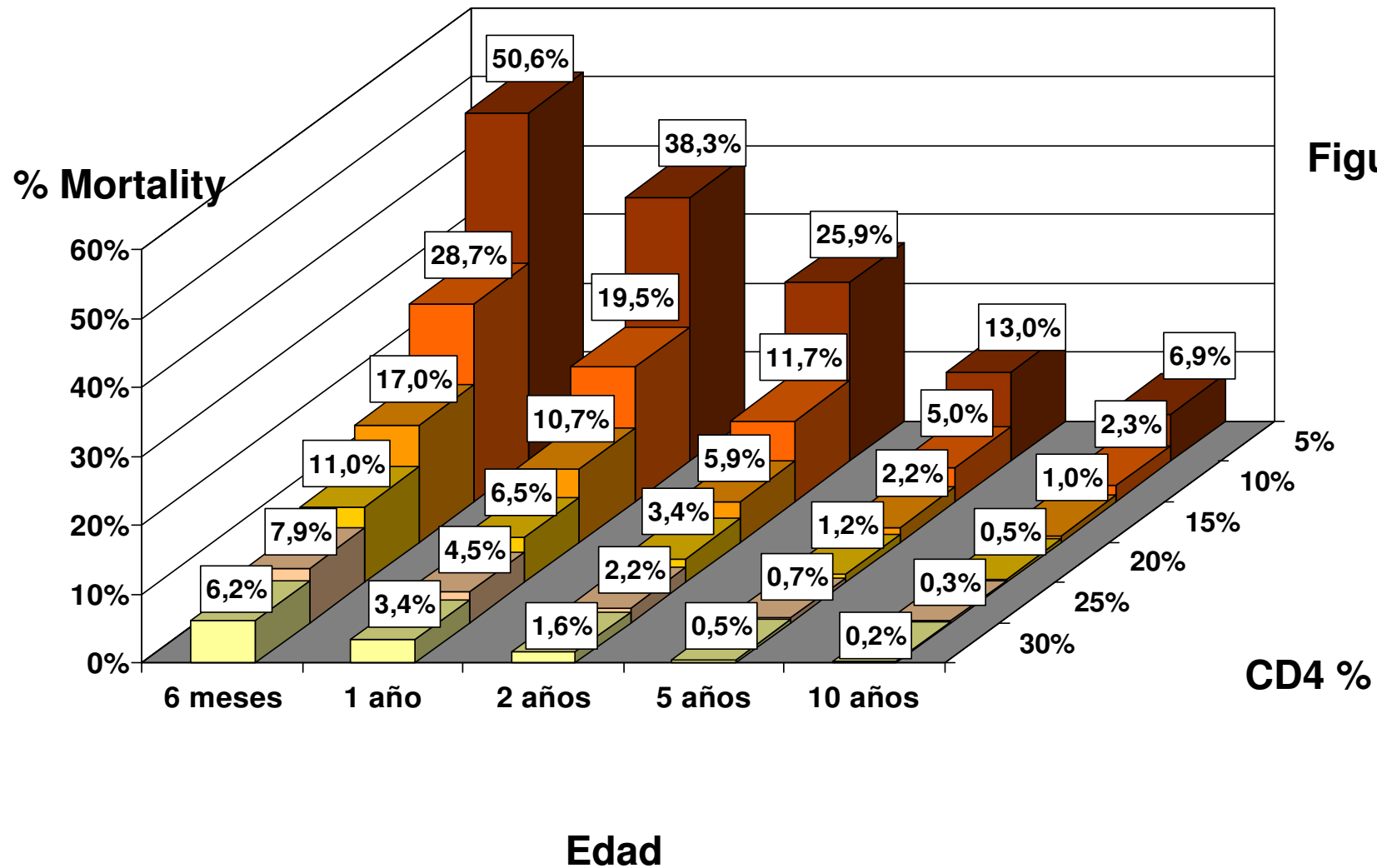
Probabilidad de desarrollar SIDA en los primeros 12 meses, en función del porcentaje de CD4 (en ausencia de tratamiento o monoterapia con ZDV)



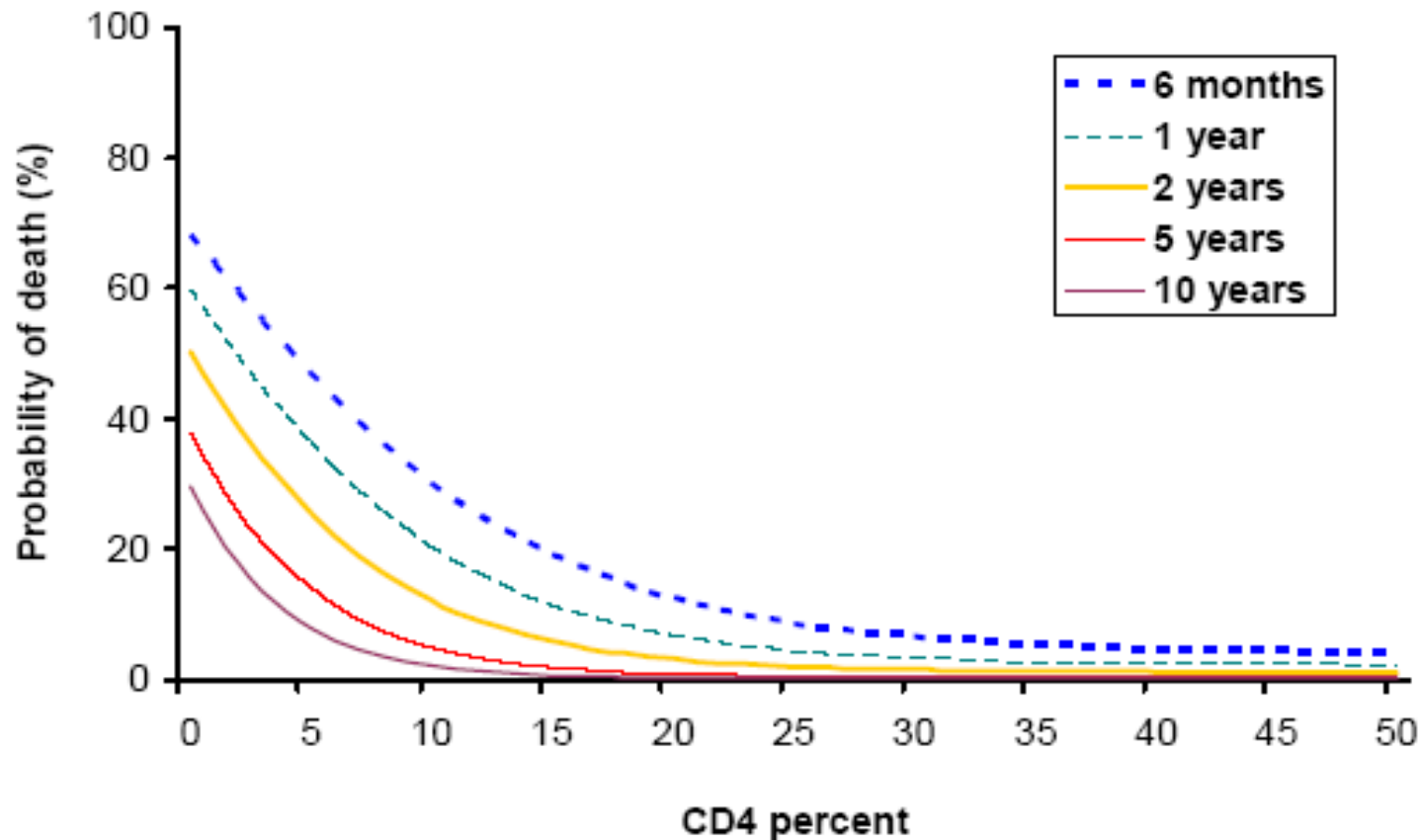
Probabilidad de desarrollar SIDA en los primeros 12 meses, en función del porcentaje de CD4 (en ausencia de tratamiento o monoterapia con ZDV)



Probabilidad de morir en los 12 meses siguientes, en función del % de CD4 (sin tratamiento o monoterapia con ZDV)



Probabilidad de morir en los 12 meses siguientes, en función del % de CD4 (sin tratamiento o monoterapia con ZDV)



Ventajas de iniciar tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos

- ❑ Favorece el control precoz de la replicación viral y evita la diversificación genética de quasispecies.
- ❑ Frena el desarrollo de cepas virales heterogeneas.
- ❑ Disminuye la capacidad de resistencia a fármacos antirretrovirales.
- ❑ Puede disminuir “el setpoint” viral → menor número de cepas.
- ❑ Menor alteración inmunológica y mayor probabilidad de preservar la respuesta inmunológica y la progresión de la enfermedad.

Ventajas de retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral

Posponer el tratamiento hasta el inicio de las manifestaciones clínicas:

- Disminuye la evolución de virus resistentes a fármacos debido a que se evita la presión selectiva de los ARV.
- Puede mejorar la adherencia cuando la infección sea sintomática.
- Evita la toxicidad y efectos adversos relacionados con los antirretrovirales.

Consideraciones antes de iniciar el tratamiento ARV₍₁₎

- ❑ Definir el riesgo de progresión y la situación clínica del paciente (sida), determinado por:
 - Historia (antecedentes) de eventos graves
 - CD4 (% o número absoluto según edad)
 - Carga viral RNA VIH
- ❑ **Escaso valor predictivo en lactantes (<12m)**
- ❑ Disponer de presentaciones adecuadas para niños (dosificación y sabor)
- ❑ Considerar que las combinaciones de ARV complejas y con efectos secundarios
- ❑ Repercusión de la primera combinación en futuras opciones.

Consideraciones antes de iniciar el tratamiento ARV₍₂₎

- ❑ Presencia de otras comorbilidades: TBC, hepatitis B o C, enfermedad renal o hepática.
- ❑ Posible interacción de los fármacos ARV con otras medicaciones.
- ❑ Necesidad de que el niño y sus cuidadores mantengan una adecuada adherencia.

Objetivos del tratamiento ARV

- ❑ Reducir la morbilidad y mortalidad asociada al VIH
- ❑ Preservar y restaurar la función del sistema inmunológico
- ❑ Suprimir la replicación viral
- ❑ Minimizar la toxicidad relacionada con los ARV
- ❑ Mantener el desarrollo físico y neurocognitivo del paciente
- ❑ Mejorar la calidad de vida.

Estrategias para conseguir la máxima respuesta

- ▣ Utilizar los fármacos ARV adecuados
- ▣ Respetar combinaciones futuras
- ▣ Reforzar la adherencia

Indicaciones de tratamiento ARV en <12 meses

Criterio	Recomendacion
Independientemente de: ⑩ Clínica: ⑩ Situación inmunológico (CD4) ⑩ Carga viral	<i>Tratar</i>

Tratamiento en lactantes <12 meses

- Los niños menores de un año tienen un elevado riesgo de progresión de la enfermedad.
 -

- No disponemos de marcadores de progresión Clínicos ni de laboratorio útiles para predecir la evolución en este grupo de edad.
- Poca información sobre la eficacia del tratamiento precoz, aún cuando la información disponible muestra un menor riesgo de progresión y muerte en los niños tratados.
- Poca información sobre las dosis adecuadas de ARV

Tratamiento en lactantes <12 meses

- ❑ Riesgo de progresión es inversamente proporcional a la edad.
- ❑ Disponemos de escasa información para diferenciar los progresores rápidos de los niños con progresión lenta de la enfermedad VIH.
- ❑ Pocos ensayos clínicos de tratamiento en <12 semanas de edad.
- ❑ Información reducida de las dosis de ARV en lactantes
- ❑ Riesgo potencial de toxicidad a largo plazo de los fármacos utilizados.

Tratamiento en lactantes <12 meses (2)

- ❑ *Recomendado* para niños independientemente de la situación clínica, %CD4 o carga viral.
- ❑ Informar y reforzar la importancia del cumplimiento.
- ❑ Se desconoce si el tratamiento iniciado en los primeros meses podrá ser interrumpido posteriormente.

Tratamiento ARV en menores de 1 año

- ❑ Riesgo de progresión es inversamente proporcional a la edad.
- ❑ Disponemos de escasa información para diferenciar los progresores rápidos de los niños con progresión lenta de la enfermedad VIH.
- ❑ Pocos ensayos clínicos de tratamiento en <12 semanas de edad.
- ❑ Información reducida de las dosis de ARV en lactantes
- ❑ Riesgo potencial de toxicidad a largo plazo de los fármacos utilizados.

Ensayos clínicos en menores de 1 año:

- PAGTG 180: ZDV+ ddI + NVP
- PAGTG 356:
 - ZDV+3TC+ NVP,
 - ZDV+3TC+ABC+NVP ,
 - ZDV+3TC+NVP+NFV.
- PENTA 7: ddI+d4T+Nelfinavir.
- CHER 2006

- Otros: ZDV+3TC+ABC+NVP.

PACTG 180 (ZDV+ddI+Nevirapina)

NEJM, 1997, J Virol 2000

- 8 niños de 2.5 a 16 meses
 - ◆ Carga viral entre 41.000-1,5 millones copias/mL
- Dosis:
 - ◆ NVP 120 mg/m² /día (0-28 días) seguida de 200 mg/m²/12 horas, (4mg/Kg/día seguida 7 mg/Kg /12 h).
 - ◆ ZDV 720 mg/m²/ tres veces día.
 - ◆ ddI 120 mg/m² BID
- Reducción rápida de la carga viral (2 semanas) y duradera (6 meses):
 - Rebrote precoz de la carga viral en más de la mitad de los pacientes.

PACTG 356 NEJM 2004

Ensayo fase I-II, Tratamiento antirretroviral combinado en menores de 2 años:

- Total 52 pacientes, repartidos en 3 brazos:
 - NVP/ZDV/3TC: 17
 - NVP/ZDV/3TC/abacavir: 17
 - NVP/d4T/3TC/NFV: 18
- Características Pacientes: 52
 - Carga viral basal mediana 5,3 Log (3,3-6,4 Log).
 - Pacientes $\leq$ 3 meses (Tratamiento precoz): 25 (19 N, 4 A, 2 B.)
 - Pacientes $>$ 3 meses: 27 (12 N, 12 A, 1 B, 2 C)

PACTG 356 NEJM 2004

□ Resultados:

- A las 16 semanas 62% (32) pacientes CV <1000 c.
- A las 48 semanas: 50% (26) pacientes CV <400 c.
- A las 200 semanas: 44% (23) de los pacientes CV <400 c.
- Por ITT 83% y 72% de pacientes brazo 3 (d4T+3TC+NVP+NFV) con inicio precoz de tratamiento, consiguieron respectivamente CV <400 copias.

PENTA 7 :Ensayo clínico+ fase I/II de tratamiento ARV en menores de 3 meses con d4T+ddI+NFV.

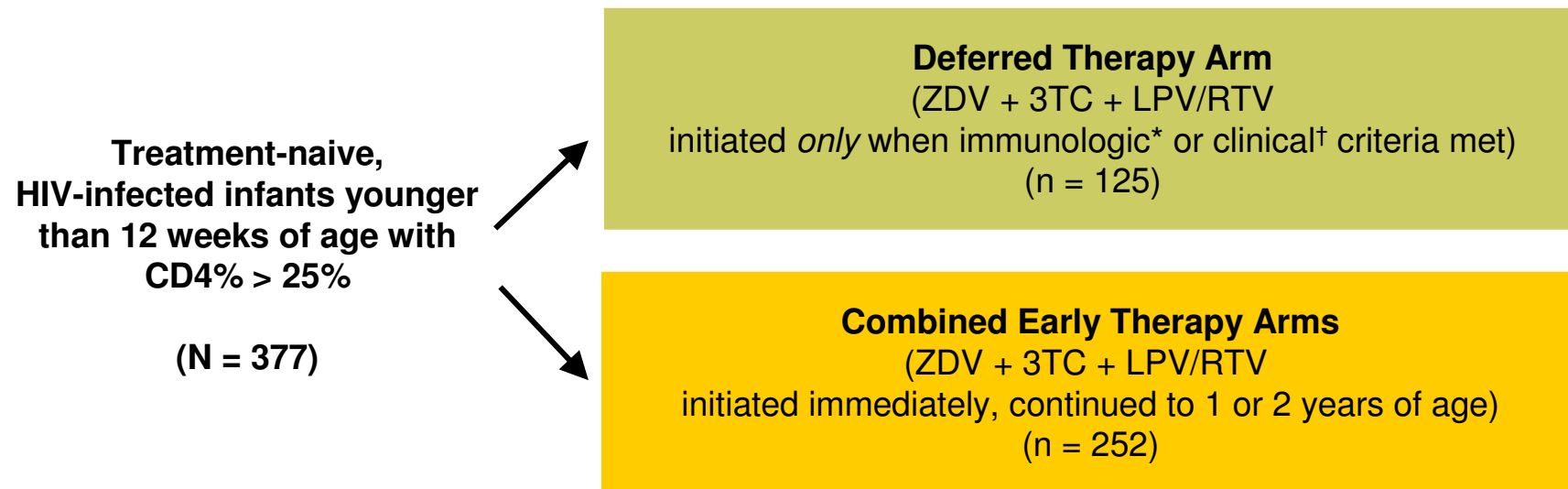
□ Características de los pacientes:

- 20 pacientes (6 pacientes >3 meses, máximo 4,7 m).
- 10 raza negra
- 12 N, 5 A, 3 B.
- 2 no expuestos a ARV, 7 sólo periodo neonatal, 11 durante embarazo y periodo neonatal.
- Tiempo entre el diagnóstico e inicio de tratamiento < 30 días sólo 25% pacientes.
- CV < 5 Log sólo 10% pacientes, mediana 5,5 Log.
- CD4>25%, 70% pacientes, mediana 33%.

□ Resultados:

- En la semana 72, 70% pacientes en fallo virológico, y en 6 de ellos se aislaron resistencias.

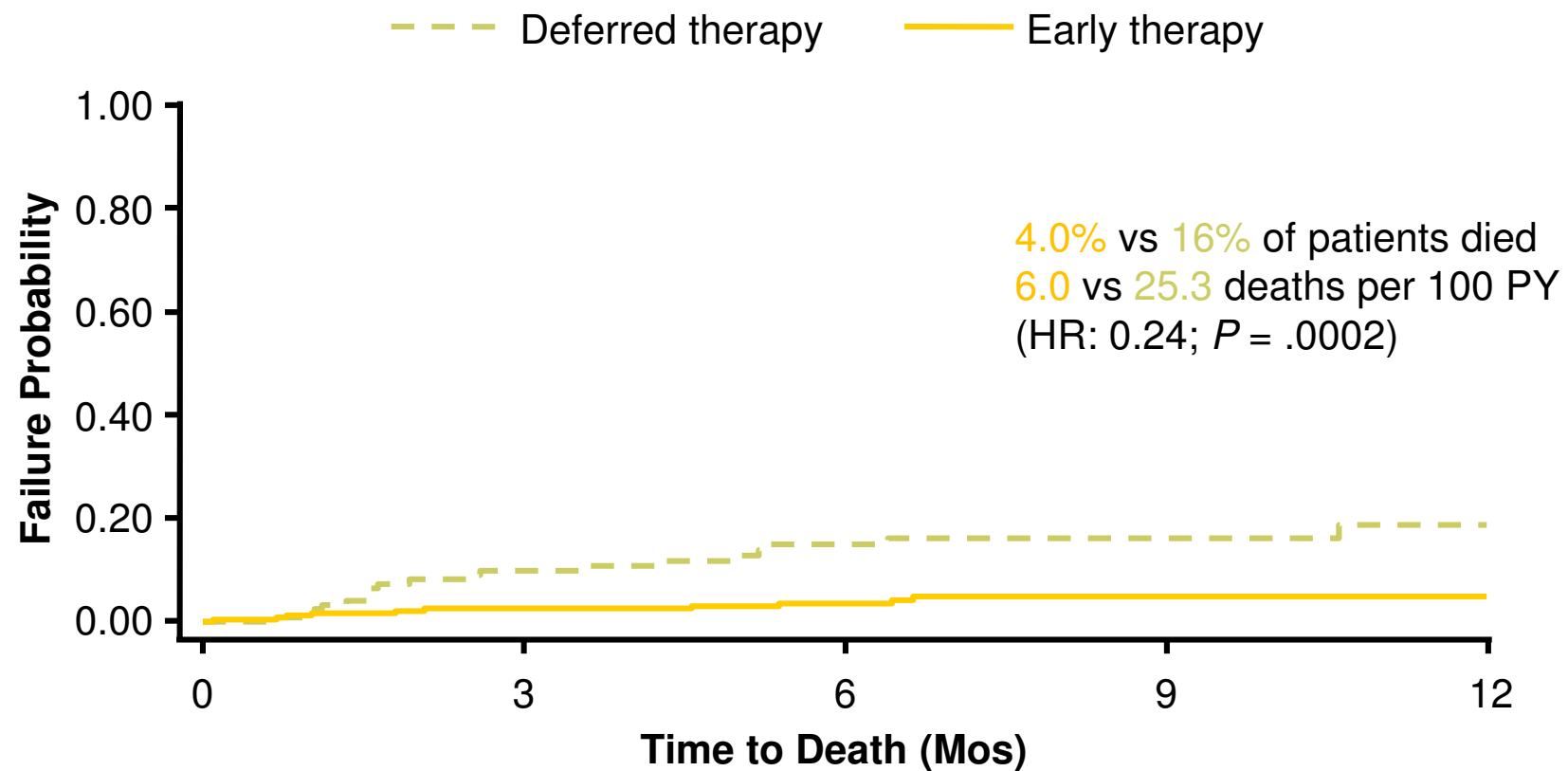
CHER: Treatment of HIV-Infected Infants



*Immunologic criteria for initiation: CD4% < 20% through August 2006, then amended to CD4% < 25% or CD4+ cell count < 1000 cells/mm³ if younger than 12 months of age.

†Clinical criteria for initiation: CDC stage C, select CDC stage B events (severe lung disease, nephropathy, cardiomyopathy, unremediable failure to thrive, persistent bacterial pneumonia, severe/persistent oral candidiasis).

CHER: el tratamiento ARV precoz en niños, reduce la probabilidad de muerte



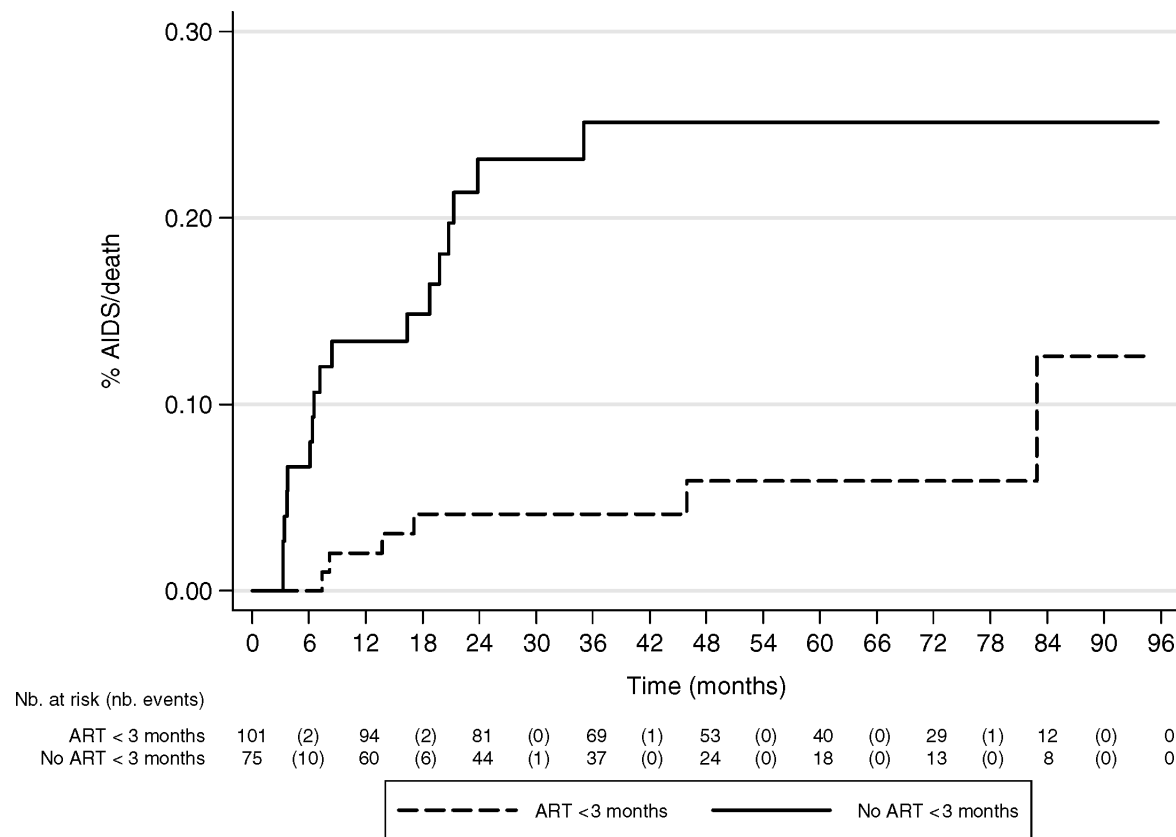
Violari A, et al. IAS 2007. Abstract WESS103, NEJM 2008.

CHER: Conclusiones

- ❑ El inicio de tratamiento ARV antes de las 12 semanas de vida en lactantes infectados, reduce un 75% la probabilidad de muerte en relación a los niños que iniciaron tratamiento por criterios clínicos-inmunológicos (criterios de la OMS) menores de 1 año.
- ❑ El número de eventos clínicos de progresión de la enfermedad VIH en niños fue significativamente menor en el grupo de tratamiento precoz.
- ❑ El diagnóstico precoz es fundamental para el inicio precoz del tratamiento.
- ❑ El comité del ensayo, ordenó que todos los niños en el brazo de tratamiento diferido iniciaran tratamiento ARV.

Estudios observacionales: Tratamiento precoz vs diferido (Faye, AIDS 2004; Goethbeuer y AIDS 2009)

▣ Reduce el riesgo de progresión a sida



Fármacos ARV en lactantes:

- Análogos de los nucleosidos:
 - **ZDV**. Dosis establecida para neonatos y prematuros
 - **d4T**. Dosis establecida para menores de 1 mes.
 - ddI. Dosis establecida para menores de 1 mes.
 - **3TC**. Dosis establecida para menores de 1 mes.
 - **Abacavir**. No aprobado para su uso en < 3 meses.
 - **Emtricitabina**. No aprobado en < 3 meses.
 - **Tenofovir y ddC**. No indicación pediátrica.

Fármacos ARV:

- No Análogos de los nucleósidos:
 - Efavirenz. No puede utilizarse en la actualidad en menores de 3 años.
 - Delavirdina. No comercializado en nuestro país. No tiene indicación pediátrica (<16 años).
 - Etravirina: No autorizado en menores de 18 años.
 - **Nevirapina.** Dosis establecidas pero cambiantes durante los primeros dos meses de tratamiento.

Fármacos ARV:

- Inhibidores de la proteasa:
 - **Ritonavir**. Dosis establecidas en menores de 3 meses.
 - **Lopinavir-ritonavir**. Indicación en mayores de 6 meses.
En estudio dosis en menores de esta edad: 300mg/75 mg Lopinavir/r, por m superficie corporal y cada 12 horas en menores de esta edad.
 - **Nelfinavir**. Dosis establecidas en < 3 meses (PENTA 7).

Fármacos ARV:

- Inhibidores de la proteasa:
 - **Ritonavir**. Dosis establecidas en menores de 3 meses.
 - **Lopinavir-ritonavir**. Indicación en mayores de 6 meses.
En estudio dosis en menores de esta edad: 300mg/75 mg Lopinavir/r, por m superficie corporal y cada 12 horas en menores de esta edad.
 - **Nelfinavir**. Dosis establecidas en < 3 meses (PENTA 7).

Guías terapéuticas pediátricas (1):

□ NIH, Febrero 2009:

■ Tratamiento inicio:

- A) 2 NITI + IP (Lopinavir-r)
- B) 2 NITI + NNITI (Nevirapina <3 años y EFV >3 años).

□ Combinaciones de 2 NITI:

■ Primera elección:

- ZDV + 3TC
- 3TC+ABC
- ZDV + ddI

Guías terapéuticas pediátricas (3):

□ Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS, 2008:

■ Tratamiento inicio:

□ A) 2 NITI + IP (Lopinavir-r, B) 2 ó 3* NITI + NNITI (Nevirapina <3 años)y EFV o NVP >3 años).

□ Combinaciones de 2 NITI:

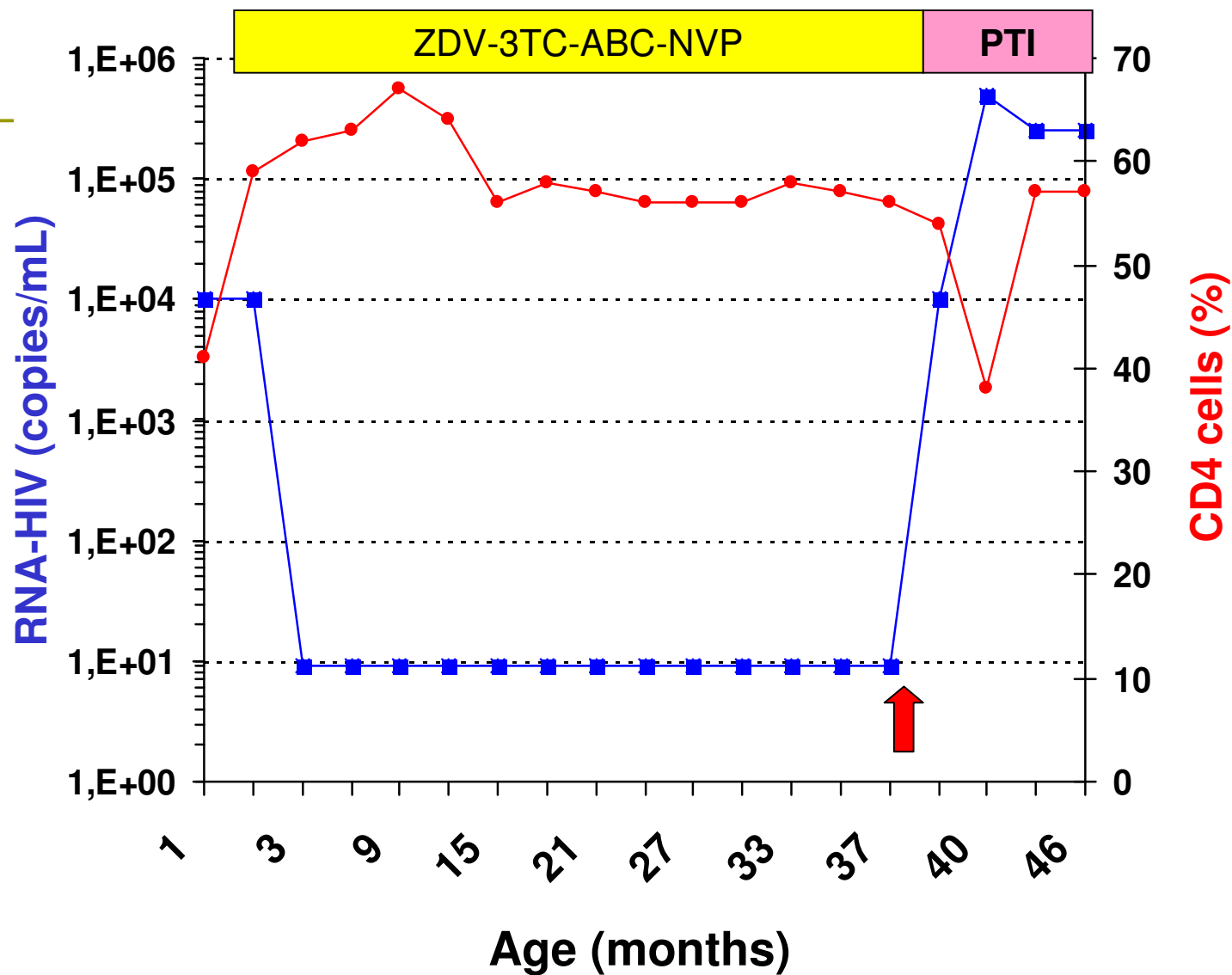
■ Primera elección:

- ZDV + ddI
- **ZDV + 3TC + ABC**
- Abacavir + 3TC
- Abacavir + ZDV

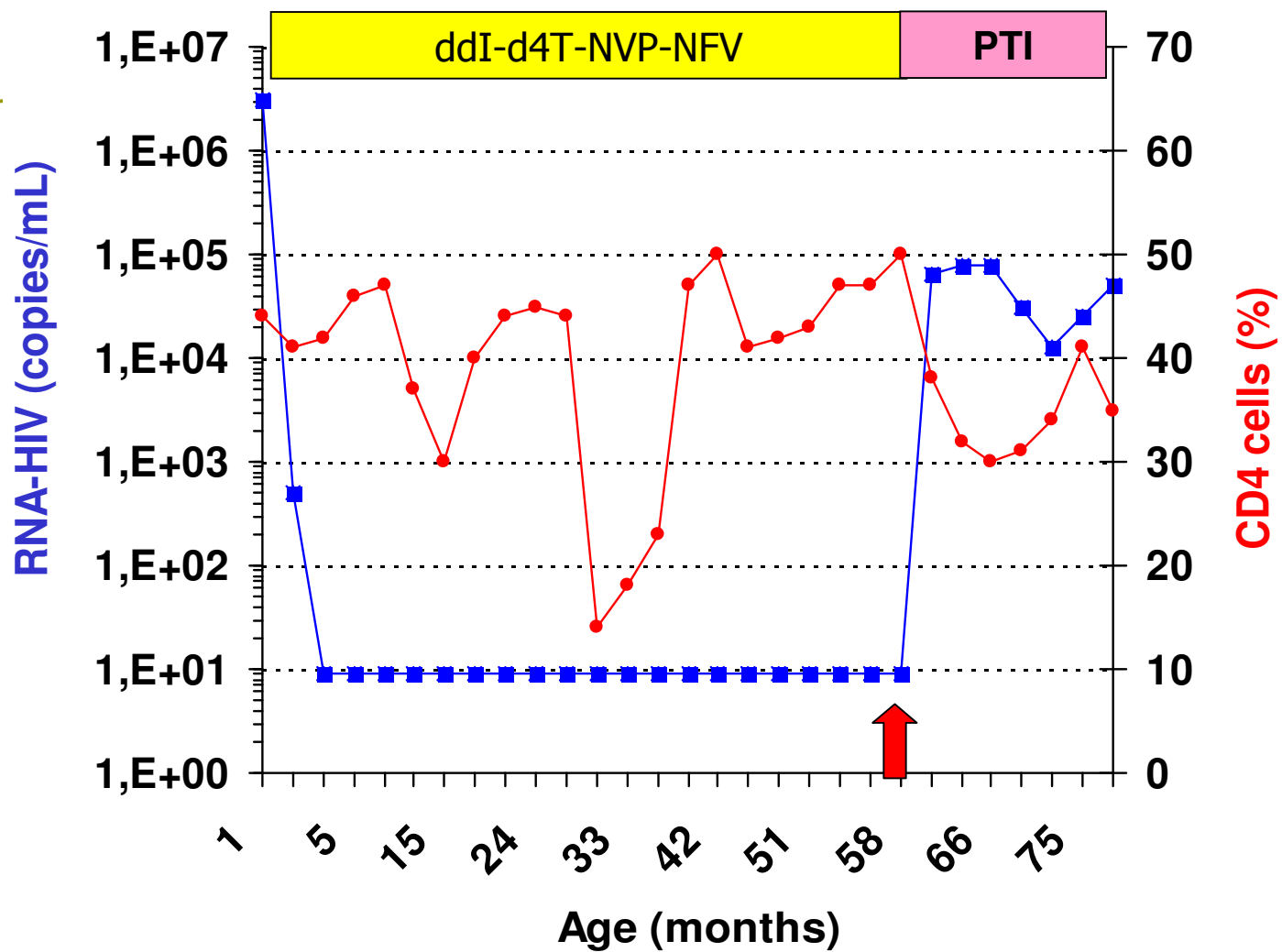
Antes de iniciar tratamiento:

- ❑ En menores de 3 meses expuestos a ARV, es recomendable realizar un estudio de resistencias. Permite además subtipar al VIH.
- ❑ Valorar situación basal del paciente:
 - Hemograma, Bioquímica hepática y Carga viral.
- ❑ Identificar-estudiar la capacidad y recursos de la familia para asumir el tratamiento combinado.

Paciente 2, niña



Paciente 4, niña



Resumen:

- ❑ Actualmente la mayoría de Guías recomiendan la indicación de tratamiento antirretroviral en los niños infectados menores de 1 año, independientemente de la clínica, situación inmunológica y carga viral.
- ❑ Deben utilizarse fármacos y combinaciones adecuadas para los lactantes (solución oral)
- ❑ Actualmente no se dispone de información suficiente para determinar si los pacientes que han iniciado tratamiento precoz podrían interrumpirlo en un futuro (Ensayo clínico en curso).