

Recomanacions per a l'inici del tractament antiretroviral en pediatria

C. FORTUNY

INTRODUCCIÓ

La introducció dels nous antiretrovirals i, en especial, la combinació d'aquests ha canviat la història natural de la infecció HIV pediàtrica, reduint els nous casos de sida i la mortalitat per aquesta infecció.

El tractament antiretroviral té com a objectiu inhibir o controlar la replicació viral, evitant amb això el deteriorament del sistema immunològic i la progressió de la malaltia. Els nens infectats tractats amb antiretrovirals de gran activitat combinats presenten una major reconstitució del sistema immunològic que els adults, tot i que menys de la meitat aconsegueix inhibir completament la replicació viral. Tanmateix, malgrat que el benefici dels antiretrovirals és clar, no està lliure de complicacions, com els efectes secundaris de cada un dels fàrmacs, les alteracions del metabolisme lipídic (lipodistròfia), l'osteopènia-osteoporosi i la toxicitat mitocondrial.

El tractament antiretroviral és un repte per als nens, les seves famílies i els metges que els atenen. L'administració de diversos fàrmacs més

d'una vegada al dia no resulta fàcil. Molts dels antiretrovirals no disposen de presentacions en xarop o solució, fent complicada la ingesta en nens petits incapaços d'empassar-se càpsules. El sabor dels preparats és, en general, desagradable, essent comuna la intolerància gastrointestinal i el rebuig per part del pacient. Aquests i d'altres factors determinen que el fracàs terapèutic afecti a més de la meitat dels nens que han iniciat tractament antiretroviral, la qual cosa obliga a una profunda reflexió abans d'iniciar el tractament.

ANTIRETROVIRALS EN PEDIATRIA

Els antiretrovirals són aquells fàrmacs que actuen inhibint la replicació de l'HIV.

El cicle de replicació de l'HIV té dues fases:

- 1) Fase preintegració en què el virus ha de servir-se de la seva transcriptasa inversa per convertir el seu RNA en DNA-proviral, que posteriorment passarà al nucli de la cèl·lula infectada.
- 2) Fase replicativa en què el DNA proviral transcriurà RNA missatger, que passarà al citoplasma cel·lular on es produiran les proteïnes estructurals virals, les quals per acció de la proteasa es convertiran en les proteïnes del virus.

Els fàrmacs antiretrovirals actius en la primera fase del cicle són en la seva majoria inhibidors de la transcriptasa inversa, i els antiretrovirals de la fase replicativa més importants són els inhibidors de la proteasa.

Inhibidors de la transcriptasa inversa

La transcriptasa inversa és l'enzim responsable de la transcripció de l'RNA viral en DNA proviral que s'integrarà en el nucli de la cèl·lula infectada. Aquest enzim és característic dels retrovirus i fonamental per mantenir el seu cicle biològic. L'activitat de la transcriptasa inversa és inhibida per tres grups de fàrmacs.

Anàlegs dels nucleòsids

Els nucleòsids són compostos derivats de les bases puríniques (adenosina, guanosina i inosina) i pirimidíniques (citosina i timidina). Aquests compostos, una vegada fosforilats i convertits en nucleòtids, s'incorporen a la cadena d'àcid nucleic en formació.

Zidovudina (Azt, *Retrovir*[®])

És un anàleg de la timidina. Va ser el primer fàrmac comercialitzat eficaç en el tractament de la infecció per l'HIV i el primer antiretroviral utilitzat en nens. Té una bona disponibilitat i travessa la barrera hematoencefàlica. Les dosis terapèutiques estan entre 380 i 720 mg/m²/dia, repartides cada 12, 8 o 6 hores, les dosis més elevades (180 mg/m²/6 hores) i els intervals més curts es reserven als pacients amb encefalopatia associada a l'HIV. Pot administrar-se per via intravenosa a raó de 0,9-1,2 mg/kg/hora en bomba d'infusió contínua o en *bolus* cada 4 a 6 hores. Els efectes secundaris solen associar-se a dosis elevades, essent els més comuns la macrocitosi, l'anèmia i en especial la neutropènia, que poden obligar a modificar la dosificació. La zidovudina forma part de tractaments combinats i només s'utilitza en monoteràpia en la profilaxi de la transmissió vertical de l'HIV. Disponible en càpsules de 100, 250 i 300 mg, i en solució oral (10 mg/ml).

La dosi recomanada per als nounats és de 8 mg/kg/dia (2 mg/kg/6 hores per via oral), que haurà d'administrar-se abans de les 12 hores de vida i fins a completar 6 setmanes de tractament. Si la via oral no pot utilitzar-se s'administrarà per via intravenosa a raó de 1,5 mg/kg/6 hores. En cas de nounats prematurs (edat gestacional <34 setmanes), la dosi recomanada per a la profilaxi de la transmissió vertical és menor, 3 mg/kg/dia per via oral o intravenosa (1,5 mg/kg/12 hores) durant les primeres 2 setmanes, seguida de 6 mg/kg/dia (2 mg/kg/8 hores) fins a completar 6 setmanes del tractament (PACTG 331).

Didanosina (ddl, *Videx*[®])

És un anàleg de l'adenosina i, tot i que va ser comercialitzat posteriorment, en nens amb infecció per l'HIV simptomàtica, ha demostrat ser més efectiu, en monoteràpia, que la zidovudina. La dosi recomanada és entre 180 a 240 mg/m²/dia, repartida en dues preses (cada 12 hores). Té una biodisponibilitat baixa, que augmenta en dejú. La dosi, que s'ha d'administrar sempre en dejú, serà fraccionada, ja que els comprimits són taponats (per exemple, si corresponen 50 mg/12 hores s'administraran 2 comprimits de 25 mg/12 hores). Els efectes secundaris més freqüents en nens són pancreatitis i despigmentació retiniana perifèrica, ambdues associades a dosis superiors a les habitualment utilitzades. La dosi en nens d'edat inferior a 3 mesos és de 100 mg/m²/dia. En adults i adolescents de pes ≥60 kg la dosi és de 200 mg/12 hores, i en els de pes <60 kg, 125 mg/12 hores. Actualment diversos estudis avalen l'administració de ddl en una dosi única. Presentació en comprimits de 25, 50, 100 i 200 mg, en solució (10 mg/ml). Recentment s'ha comercialitzat la presentació en càpsules entèriques resistents al pH gàstric, molt millor tolerades i que permeten l'administració del fàrmac una vegada al dia. Existeixen presentacions de 125, 150, 200, 250 i 400 mg.

Dideoxicitidina o zalcitabina (ddC, *Hivid*[®])

Anàleg de la citosina que no disposa d'indicació pediàtrica ni presentació farmacològica adequada per a aquesta edat. Té una bona biodisponibilitat i penetra millor que la didanosina la barrera hematoencefàlica. Els efectes secundaris més freqüents són úlceres mucoses, erupció cutània i pancreatitis, essent el més limitant la neuropatia perifèrica dolorosa. Només pot associar-se a zidovudina. La dosi recomanada és de 0,01 mg/kg/8 hores. Presentació en comprimits de 0,75 mg. Dosi adult 1 comprimit/8 hores.

Estavudina (d4T, *Zerit*[®])

És un inhibidor de la transcriptasa inversa anàleg de la timidina, amb una disponibilitat molt elevada i una bona penetració a l'SNC. La dosi recomanada en nens és de 2 mg/kg/dia, repartida cada 12 hores. Els seus efectes tòxics més importants són la neuropatia perifèrica i la pancreatitis aguda. Ha d'ajustar-se la dosi en cas d'insuficiència renal. Presentacions en càpsules de 15, 20, 30 i 40 mg i en solució oral (1mg/ml). Dosi màxima 80 mg/dia.

Lamivudina (2'-desoxi-3'-tiacitidina, 3TC, *Epivir*[®])

És un altre anàleg de la citosina actiu també enfront del virus de l'hepatitis B. Compta amb una biodisponibilitat excel·lent i una baixa penetració a l'LCR. Els efectes secundaris més freqüents són cefalea, fatiga, nàusees, diarrea, i els més greus la pancreatitis i la neutropènia. Ha d'utilitzar-se sempre en combinació amb altres antiretrovirals i té un sinergisme important amb zidovudina. La dosi recomanada en nens és de 8 mg/kg/dia, repartida en dues preses. En els nounats <30 dies és de 4 mg/kg/dia (cada 12 hores). Presentacions en comprimits de 150 mg i en solució oral (10 mg/ml). Dosi màxima 300 mg/dia.

Abacavir (1592U89, *Ziagen*[®])

És el fàrmac més nou d'aquest grup. És un anàleg de la guanina, inhibidor de la transcriptasa inversa amb una gran potència *in vitro*, una excel·lent biodisponibilitat i una gran penetració a l'LCR. La dosi recomanada és de 16 mg/kg/dia, repartida en dues preses, màxim 600 mg/dia. Disposa de presentació en comprimits de 300 mg i solució oral (20 mg/ml).

Anàlegs dels nucleòtids

Els fàrmacs d'aquesta família són els que fa menys temps que s'han introduït a l'arsenal terapèutic enfront de l'HIV. Alguns d'ells tenen activi-

tat enfront d'altres virus com el virus de l'hepatitis B. Existeix escassa experiència en pacients pediàtrics.

Tenofovir (*Viread*[®])

Es tracta d'un nucleòtid actiu també enfront del virus de l'hepatitis B, que ha estat comercialitzat recentment. No es coneixen les dosis pediàtriques d'aquest medicament. Presentació en comprimits de 300 mg.

Adefovir

Es tracta d'un compost molt semblant a l'anterior, però d'aquest sí que hi ha una breu experiència en pacients pediàtrics. Tanmateix, en l'actualitat no podem disposar d'aquest preparat.

No anàlegs dels nucleòsids

Es tracta de molècules amb grups químics amb acció inhibidora específica de la transcriptasa inversa de l'HIV-1. Els fàrmacs d'aquest grup no tenen acció sobre l'HIV-2. Els aminoàcids situats en posició 181 i 188 són claus en l'acció d'aquests compostos.

Nevirapina (*Viramune*[®])

Ha demostrat ser un fàrmac eficaç en la profilaxi de la transmissió vertical i en tractaments combinats amb anàlegs de nucleòsids en lactants. Els efectes secundaris més freqüents i a vegades greus són toxicodèrmia, somnolència, hepatitis i cefalea. La dosi recomanada és de 120 mg/m²/dia durant els primers 14 dies, seguida de 200 mg/m² cada 12 hores. En nounats i nens de menys de 3 mesos es recomana la dosi de 4 mg/kg/dia durant 14 dies, seguida de 120 mg/m²/dia cada 12 hores durant 14 dies més i, posteriorment, 200 mg/m² repartida cada 12 hores (PACTG 356). Presentació pediàtrica en solució (10 mg/ml) i comprimits de 200 mg.

Efavirenz (*Sustiva*[®])

Actualment només indicat en nens més grans de 3 anys, s'està estudiant la farmacocinètica en menors. Els efectes secundaris més freqüents són exantema cutani (més freqüent en nens), efectes sobre l'SNC (somnolència, insomni, malsons, confusió, alteració de la concentració, amnèsia, agitació, despersonalització, al·lucinacions, eufòria), també documentats en adults, i elevació de les transaminases. Teratogènic en primats (evitar en cas d'embaràs). Dosis en nens ≥ 3 anys: nens de 10 a <15 kg, 200 mg; nens de 15 a <20 kg, 250 mg; nens de 20 a <25 kg, 300 mg; nens de 25 a <32,5 kg, 350 mg; nens de 32,5 a <40 kg, 400 mg; pacients de pes >40 kg, 600 mg. Dosi en adults: 600 mg/dia. Es presenta en càpsules de 50, 100 i 200 mg. Actualment disponible en solució, només en nens d'edat >3 anys (ús compassiu). Administrar una vegada al dia (nit).

Delavirdina (*Rescriptor*[®])

Metabolitzada en part pel citocrom P450 3A (CYP_{3A}). Els efectes secundaris més freqüents són cefalea, fatiga, molèsties gastrointestinals i rash (pot ser greu). La dosi en adolescents i adults és de 400 mg. Presentació en tauletes 100 mg. Només es pot disposar d'aquest fàrmac mitjançant el procediment de medicació estrangera.

Inhibidors de la proteasa

Són fàrmacs molt potents, amb metabolisme dependent del sistema citocrom-oxigenasa P450. Els fàrmacs que interaccionen activant o inhibint aquesta via poden disminuir o augmentar els nivells dels inhibidors incrementant la seva toxicitat o disminuint la seva eficàcia. En alguns casos la interacció entre dos inhibidors de la proteasa pot ser utilitzada per aconseguir una major efectivitat d'un dels dos inhibidors, tal i com passa amb la combinació de ritonavir amb saquinavir, indinavir o lopinavir.

Amprenavir (Agenerase®)

Els efectes secundaris més freqüents són vòmits, nàusees i diarrea. Disposa d'una presentació en solució oral per a nens d'edat superior a 3 anys. Les dosis són 20 mg/kg/12 hores en càpsules o 1,5 ml (22,5 mg/kg) de la solució oral (15 mg/ml/kg/12 hores. La dosi per adults és 1200 mg/12 hores. Presentacions càpsules de 50 i 150 mg, i en solució oral.

Nelfinavir (Viracept®)

És l'inhibidor de la proteasa amb més experiència en nens. Els efectes secundaris més freqüents són diarrea, toxicodèrmia, vòmits i cefalàlgia, i menys freqüents astènia i dolor abdominal. En alguns pacients, encara que no és el més habitual, s'han constatat hiperglucèmies i diabetis. La dosi recomanada és de 90 mg/kg/dia repartida cada 8 hores o 55-60 mg/kg cada 12 hores. La dosi en adults 1250 mg/12 hores. Existeix un assaig clínic en nounats i menors de 3 mesos (PACTG 353) on s'administren 45 mg/kg/12 hores. En el PENTA-7 (assaig clínic en majors de 12 setmanes) la dosi recomanada, atesa la farmacocinètica en aquesta edat, és de 75 mg/kg/12 hores. S'ha d'administrar durant els àpats i no ha de barrejar-se amb suc o aliments àcids. El preparat en pols dispersable conté 50 mg/ mesura, existeix una presentació en comprimits de 250 mg.

Ritonavir (Norvir®)

Ofereix l'avantatge de poder administrar-se cada 12 hores, però té l'inconvenient que, tot i que disposa d'una penetració en solució, té un sabor desagradable i amb un elevat contingut en alcohol (40°). El metabolisme és així mateix dependent del sistema citocrom p450, i presenta per aquest motiu múltiples interaccions farmacològiques. Els efectes secundaris més freqüents són gastrointestinals: nàusees, vòmits i diarrea. Poden presentar-se alteracions dels triglicèrids, colesterol, hiperglucèmia i diabetis. Per millorar la seva tolerància s'aconsella iniciar el tractament amb dosis de 500 mg/m²/dia (cada 12 hores) i augmentar paulatinament

fins a 800 mg/m²/dia (cada 12 hores), dosi màxima 600 mg/12 hores. En lactants <3 mesos les dosis han de ser més altes 900 mg/m²/dia (cada 12 hores). Existeix la possibilitat d'administrar-lo en càpsules de 100 mg o bé en solució oral (80 mg/ml).

Indinavir (Crixivan®)

S'ha utilitzat amb bona resposta en nens més grans capaços d'empassar-se càpsules. No existeix una presentació pediàtrica. Pot produir nàusees, vòmits, abdominàlgies (còlic nefrític per càlculs) i hiperbilirubinèmia asimptomàtica. Com els anteriors inhibidors de la proteasa, té un metabolisme dependent del sistema citocrom P450 amb múltiples interaccions, però a diferència d'aquests ha d'administrar-se amb l'estómac buit per tal d'augmentar la seva biodisponibilitat. Els pacients han d'ingerir un volum elevat de líquids amb la finalitat de minimitzar el risc de nefrolitiasi. La dosi en nens no està ben establerta, hem utilitzat dosis entre 950 i 1500 mg/m²/dia, repartides cada 8 hores, ajustant-les a les càpsules disponibles (200 i 400 mg).

Saquinavir (Invirase®)

Tot i que va ser el primer inhibidor disponible i ofereix un perfil de resistències diferent dels altres inhibidors de la proteasa, no s'ha establert quina és la dosi en nens. Actualment és una alternativa en el tractament de rescat, ja que no ha estat un fàrmac utilitzat com a primera opció. La dosi dels adults és de 600 mg/8 hores. Quan es dona associat a altres inhibidors de la proteasa han d'ajustar-se les dosis. Els efectes secundaris més importants són nàusees, abdominàlgies i diarrea. Només pot utilitzar-se en nens que ingereixen càpsules. Presentació en càpsules de 200 mg.

Més recentment s'ha comercialitzat saquinavir en càpsules de gel tou (*Fortovase®*), amb una millor biodisponibilitat, essent les dosis recomanades de 50 mg/kg/8 hores quan s'utilitza com a únic inhibidor de la proteasa i cada 12 hores quan s'associa a nelfinavir.

Lopinavir-ritonavir (Kaletra®)

Es tracta de l'associació en un mateix preparat de dos inhibidors de la proteasa, lopinavir i ritonavir, en la proporció 4:1. Aquest nou inhibidor de la proteasa té un perfil de resistències molt diferent a la resta de fàrmacs d'aquest grup. Els resultats dels assajos clínics en pacients pediàtrics determinen que es tracta d'un fàrmac de gran activitat antiretroviral. Disposa d'una presentació en càpsules (133 mg de lopinavir+33 mg de ritonavir) i en solució (1 ml conté 80 mg de lopinavir+20 mg de ritonavir). La dosi en nens és entre 250 i 300 mg/m²/12 hores. Les dosis més altes han demostrat millors resultats i han de ser utilitzades sempre que s'associa a nevirapina o efavirenz.

BASES DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

L'objectiu del tractament antiretroviral és reduir al màxim la replicació de l'HIV i, amb això, evitar el deteriorament del sistema immunològic i la progressió de la malaltia. Tanmateix, els fàrmacs que actualment es troben disponibles no permeten eradicar la infecció HIV, que ha passat a ser una nova malaltia crònica i obliga a un tractament constant, difícil de mantenir.

Per una altra banda, els estudis prospectius en nens amb infecció per l'HIV per transmissió vertical no tractats determinen que la progressió de la malaltia no és igual en tots els pacients, i aproximadament la meitat d'ells presenten formes de malaltia lleus o poc simptomàtiques, amb progressió lenta. La resposta al tractament combinat de gran activitat i, fins i tot, la reconstitució immunitària s'ha observat en pacients que van iniciar el tractament antiretroviral en fases avançades de la malaltia, tot i que alguns treballs demostren que la reconstitució immunitària és major quan el tractament combinat s'inicia precoçment.

Tots els arguments exposats determinen que abans d'iniciar el tractament en un pacient han de tenir-se en consideració diversos punts.

Tractament combinat

La utilització de més d'un fàrmac permet associar compostos amb activitat enfront de línies cel·lulars diferents. Així, per exemple, hi ha anàlegs de nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa, com didanosina, lamivudina i zalcitavina, que són més actius en limfòcits i macròfags en repòs, mentre que zidovudina i estavudina tenen una major activitat en limfòcits T estimulats. Els tractaments combinats ofereixen, a més, l'avantatge d'utilitzar fàrmacs amb acció sinèrgica, ja que actuen en diferents fases de la replicació viral (inhibidors de la transcriptasa i inhibidors de la proteasa) aconseguint una major activitat antiretroviral amb caiguda de la càrrega viral entre 2 i 3 \log_{10} , enfront de 0,4-1,2 \log_{10} de les monoteràpies.

La combinació de diversos fàrmacs retarda l'aparició de resistències, ja que inhibeix de manera més efectiva la replicació viral.

Tanmateix, la teràpia combinada presenta entre d'altres inconvenients la possible interacció dels fàrmacs utilitzats, que pel seu perfil de toxicitat o per competir per la mateixa via d'activació fan que algunes de les combinacions possibles no puguin ser administrades. Aquest és el cas d'estavudina i zalcitavina, que no poden associar-se a causa del seu perfil de toxicitat, i de zidovudina i estavudina o zalcitavina i lamivudina, ja que competeixen per la mateixa via de fosforilació.

Tractament individualitzat

Els nens sense experiència a antiretrovirals tenen majors probabilitats d'èxit, la primera opció terapèutica és la potencialment més activa, per això és important donar tot el recolzament necessari al pacient i a la seva família perquè realitzin de manera correcta el tractament. No obstant això, més de la meitat dels nens no responen al tractament antiretroviral i, per tant, cal fer un canvi de tractament, amb la finalitat d'aconseguir amb la nova pauta controlar la replicació de l'HIV de manera mantinguda.

Adhesió al tractament antiretroviral

En els nens i, especialment, en els adolescents, és un punt clau. Hauran de posar-s'hi tots els medis i un equip multidisciplinar (psicòlegs, treballadors socials, farmacòlegs, etc.) per ajudar la família i les persones que tenen cura dels malalts a realitzar de manera correcta el tractament pautat, i així assegurar un bon control dels pacients. Sempre davant una falta de resposta al tractament pautat, haurà d'avaluar-se, juntament amb la família i les persones que tenen cura dels malalts, les possibles causes, essent important sensibilitzar les persones responsables d'administrar la medicació al nen, de la importància de l'adhesió al tractament per aconseguir la resposta òptima a aquest tractament.

INDICACIONS DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL EN NENS

Actualment, les indicacions de tractament antiretroviral en nens són les següents:

- 1) En tots aquells casos d'infecció per l'HIV simptomàtica (categoria A, B i C) (Annexos 1 i 2) o evidència d'immunodepressió (categoria immunològica 2 o 3) (Annexos 3 i 4), independentment de l'edat o de la càrrega viral. Diversos assajos clínics demostren el benefici del tractament en termes de progressió de la malaltia i reducció de la mortalitat.

Les directrius europees de tractament antiretroviral en nens estableixen com a únic criteri d'indicació de tractament antiretroviral la situació clínica C (criteris de sida) o immunodepressió greu (estadi 3).

- 2) En els nens d'edat inferior a 12 mesos en què s'hagi confirmat el diagnòstic d'infecció, independentment de la situació clínica, virològica o immunològica (Annex 1). Els nens d'aquest grup tenen un elevat risc de progressió de la malaltia i els marcadors de progressió tenen un menor valor que en altres edats. En relació amb aquest punt les directrius europees determinen que l'inici de tractament ha de contemplar-se en pacients simptomàtics d'aquest grup.

3) En nens majors de 12 mesos amb infecció HIV asimptomàtica i sense immunodepressió es contemplen dues opcions:

- Iniciar el tractament amb la finalitat d'intervenir tan aviat com sigui possible, evitant l'evolució de la malaltia i el deteriorament immunològic. Aquesta opció compta actualment amb més detractors que en l'inici de la publicació de les Directrius Americanes de tractament antiretroviral en menors de 13 anys, a causa dels efectes secundaris associats als fàrmacs antiretrovirals.
- Diferir el tractament si els paràmetres clínics, immunològics i virològics indiquen que es tracta d'un no progressor (absència de clínica, situació immunitària conservada, baixa càrrega viral). No obstant això, el pacient ha de seguir un estricte control clínic, immunològic i virològic. El tractament antiretroviral estaria indicat en tots els casos que presenten desenvolupament de simptomatologia clínica, disminució ràpida del recompte o percentatge de limfòcits CD4 o increment constatat de la càrrega viral (RNA-HIV) (>100.000 còpies/ml en <30 mesos, o $>15.000/55.000$ còpies en els nens ≥ 30 mesos).

El tractament antiretroviral en els lactants, nens i adolescents serà sempre un tractament combinat (Taula 1).

El tractament antiretroviral per a la infecció HIV per transmissió vertical ha de ser precoç, recomanant-se un règim de tres fàrmacs (dos anàlegs als nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa i un inhibidor de la proteasa (Taula 1).

Tanmateix, coneixent-se avui els efectes secundaris dels inhibidors de la proteasa, i tenint en compte que la major part de problemes d'adhesió els estableix la introducció en la pauta d'aquests fàrmacs, s'inclou com a primera opció de tractament en nens de tres o més anys: efavirenz associat a dos nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa o efavirenz+nelfinavir + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa.

Alguns pacients en circumstàncies especials, a causa de les dificultats per disposar de fàrmacs apropiats a l'edat pediàtrica i a la major complexitat del compliment de les combinacions de tres o més fàrmacs, podrien rebre règims menys complexos, tal i com es resumeix a la Taula 1. Aquests

TAULA 1.
Tractament antiretroviral.

Tractament de primera elecció:

- Combinació de 2 NITI més 1 IP:
 - 2 NITI: amb més informació ZDV+ddl o ZDV+3TC; amb menys informació ddl+d4T, d4T+3Tc o ddC+ZDV*
 - IP: ritonavir, nelfinavir o lopinavir-ritonavir**
- En nens >3 anys que poden empassar-se càpsules: efavirenz+2 NITI o efavirenz+1 NITI+nelfinavir.

Segona elecció o tractament alternatiu:

Per ésser combinacions menys actives potencialment; per no disposar de dades sobre la durada de la supressió; o per evidència de la seva eficàcia, però amb efectes adversos o tòxics poc coneguts:

- Nevirapina+2 NITI
- Abacavir+ZDV+3TC
- Lopinavir/ritonavir**+2 NITI o 1 NITI i 1 NNITI
- Indinavir o saquinavir (Fortovase)+2 NITI en nens que poden empassar-se càpsules

Només en circumstàncies especials:

Tot i que es disposa d'experiència clínica, han demostrat ser règims menys actius o amb resultats menys conclouents, poden oferir-se com a alternativa en determinades circumstàncies

- 2 NITI
- Amprenavir+2 NITI o amprenavir+abacavir

No es recomana:

Per interacció farmacològica o poca activitat virològica

- Qualsevol monoteràpia (excepte ZCV en profilaxi de la transmissió vertical)
- d4T+ZDV
- ddC+ddl
- ddC+d4T
- ddC+3TC

*Es disposa de menys experiència de la combinació de ddC+ZDV amb un inhibidor de la proteasa.

**Kaletra (lopinavir-ritonavir), no està inclòs en les directrius americanes però sí en les europees, a causa de la menor experiència amb aquest inhibidor en nens. No obstant això, és un IP de primera elecció en adolescents.

IP: inhibidor de la proteasa; NITI: inhibidor de la transcriptasa inversa anàlegs a nucleòsids; NNITT: inhibidor de la transcriptasa inversa no anàlegs a nucleòsids.

règims constitueixen opcions alternatives o tractaments de segona línia a causa de la menor informació de què es disposa en nens, ja que la possibilitat d'aconseguir la inhibició completa i mantinguda de la replicació viral és inferior a les combinacions que inclouen inhibidors de la proteasa.

Recentment estan en premsa les recomanacions europees de tractament antiretroviral en nens més conservadores que la presentada en el text, alguns autors o en alguns països com el Regne Unit es discuteix el tractament en menors de 12 mesos, i només es manté com a indicació absoluta de tractar els pacients amb immunodepressió greu o amb criteris diagnosticats de sida. El tractament antiretroviral en la resta de situacions pot discutir-se o postergar-se.

TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL EN SITUACIONS ESPECIALS

Tractament antiretroviral precoç-infecció aguda

Els nounats i/o lactants amb infecció per l'HIV-1 de menys de 16 setmanes constitueixen un subgrup especial de pacients. Actualment disposem d'escassa informació sobre els efectes del tractament antiretroviral combinat en aquestes edats, no obstant això, les dades de què disposem resulten altament estimulants. Aquells pacients en què es va iniciar tractament antiretroviral altament eficaç abans dels 3 mesos van tenir una excel·lent resposta virològica entre les 4 i 12 setmanes, a més, tots els nens es van mantenir amb una càrrega viral indetectable a partir dels 6 mesos i van negativitzar durant el seguiment la serologia enfront de l'HIV (IgG específica enfront de l'HIV).

La dosificació dels fàrmacs en aquesta edat suposa un problema afegit a causa dels importants canvis que es produeixen en la farmacocinètica i farmacodinàmica en aquesta època de la vida. Actualment disposem d'escassa informació sobre la dosificació d'alguns dels antiretrovirals durant les primeres setmanes de vida (Taules 2 i 3).

TAULA 2.**Protocols en curs de tractament en nens lactants de menys de 3 mesos.**

PACTG 345	ZDV+3TC+RTV
PACTG 356	ZDV+3TC+nevirapina
	ZDV+3TC+abacavir+nevirapina
	D4T+3TC+nevirapina+nelfinavir
PAF	ZDV+3TC+abacavir
PENTA-7	ddl+D4T+nelfinavir

Tractament antiretroviral en adolescents

Els adolescents constitueixen un grup d'edat que mereix una consideració especial. Els nens que van adquirir la infecció per transmissió vertical, en arribar a l'adolescència, seguiran les recomanacions de tractament fins ara considerades. Aquests pacients hauran de rebre informació sobre les mesures de prevenció en cas de mantenir relacions sexuals o de consumir drogues.

La dosificació dels fàrmacs en els adolescents vindrà determinada pel seu desenvolupament puberal (estadis puberals de Tanner). Els pacients en estadis precoços (estadis I i II de Tanner) seguiran els esquemes pediàtrics; els pacients amb desenvolupament puberal complet (estadi V) seguiran les recomanacions de dosificació dels adults; i els adolescents en estadis intermedis (III i IV) poden seguir tant les recomana-

TAULA 3.**Dosificació dels antiretrovirals en nounats i lactants (>3 mesos).**

Zidovudina:	2 mg/kg/6 hores. En prematurs 1,5 mg/kg/12 hores 2 setmanes, seguida de 2 mg/kg/8 hores
Didanosina:	50 mg/m ² /12 hores
Lamivudina:	2 mg/kg/12 hores fins als 30 dies
Estavudina:	1 mg/kg/dia fins als 30 dies
Abacavir (1-3 mesos):	8 mg/kg/12 hores (en estudi)
Nevirapina:	5 mg/kg o 120 mg/m ² cada dia durant 14 dies, seguit de 120 mg/m ² /12 hores fins al dia 28, seguida de 120 a 200 mg/m ² /12 hores
Ritonavir:	400-450 mg/m ² /12 hores, dosis incrementades de forma progressiva
Nelfinavir:	En nounats, 40 mg/kg/12 hores; en lactants menors de 6 mesos 55 i 75/mg/kg/12 hores

cions pediàtriques com les dels adults, vigilant de prop tant l'eficàcia com la toxicitat de les medicacions administrades.

La pubertat és una etapa de gran creixement somàtic i diferenciació sexual, on les dones desenvolupen una quantitat superior de grassa i els homes de massa muscular. Es desconeixen les implicacions que això pot tenir en la farmacocinètica dels antiretrovirals i viceversa.

Tractament antiretroviral en nens amb malaltia avançada, immunodeficiència o càrregues virals molt elevades

El tractament inicial d'aquests pacients representa una oportunitat única per evitar la progressió de la malaltia, per tant, ha de considerar-se l'inici de tractament amb combinacions molt potents. La indicació d'un tractament més enèrgic en relació amb la càrrega viral és difícil d'establir i a nivell orientatiu poden considerar-se càrregues virals $>1.000.000$ còpies RNA-HIV/ml en menors de 3 anys o >100.000 còpies RNA-HIV/ml en ≥ 3 anys, en nens amb malaltia simptomàtica i immunodepressió.

Les combinacions amb major activitat antiviral inclouran dos inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs dels nucleòsids + dos inhibidors de la proteasa o dos inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs dels nucleòsids + un inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg dels nucleòsids + un inhibidor de la proteasa i en casos especials tres inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs a nucleòsids (incloent-hi abacavir) + un inhibidor de la proteasa. Aquesta segona combinació ofereix l'avantatge que és millor tolerada. En nens amb manifestacions neurològiques han d'incloure's fàrmacs que travessin la barrera hematoencefàlica (zidovudina, d4T, abacavir, nevirapina, indinavir).

BIBLIOGRAFIA

- 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. Última revisió a <http://www.hivatis.org> (Desembre 2001).

- CEVIHP. Fortuny, C. Manual Práctico de la infección VIH pediátrica. 2a ed. Prous Science, Barcelona 2000.
- Fortuny, C. *Infección VIH en el niño*. A: Gatell, J.M., Clotet, B., Podzamczar, D., Miró, J.M., Mallolas, J. (Eds.). Guía práctica del tratamiento antirretroviral del SIDA. 6a ed. Masson, Barcelona 2000.
- Luzuriaga, K. *Management of vertical HIV-1 infection: The role of early therapy*. 2ª Jornada de Tratamiento Antirretroviral en Pediatría, Fundación Lucía. Barcelona 1998.

Annex 1.

Diagnòstic de la infecció per l'HIV en nens (CDC. MMWR, 1994).

Nens infectats per l'HIV

- 1) Nens d'edat inferior a 18 mesos que són seropositius per a l'HIV o són fills de mares infectades per l'HIV i:
 - Presenten resultats positius en dos determinacions separades* (excloent-se sang de cordó) enfront d'una o més de les següents proves:
 - Cultiu o cocultiu per l'HIV
 - Reacció en cadena de la polimerasa (PCR) per l'HIV
 - Antigen HIV (p24)
 - Compleixen criteris clínics de diagnòstic de sida, basats en la definició de cas de sida de 1987 (CDC, 1987)
- 2) Nens d'edat superior o igual a 18 mesos fills de mares infectades per l'HIV o nens infectats per sang, productes sanguinis o altres mecanismes coneguts de transmissió (contacte sexual) que:
 - Presenten anticossos persistentment positius per a l'HIV per enzimoinmunoanàlisi (EIA-ELISA) i per tests confirmatoris (per exemple, Western Blot o immunofluorescència), o
 - Compleixen qualsevol dels criteris exposats a A

Nens exposats perinatalment: E

Nens que no compleixen els criteris d'infecció mencionats fins ara, que:

- Són seropositius per ELISA i tests confirmatoris (per exemple, Western Blot o IFA) i són menors de 18 mesos en el moment d'efectuar la prova, o
- Es desconeix el seu seroestatus però són fills d'una mare infectada per l'HIV

Nens serorevertits

Nens fills d'una mare infectada per l'HIV i que:

- Són seronegatius per a l'HIV (per exemple, dos o més ELISAS negatius realitzats entre els 6 i 18 mesos d'edat, o un test negatiu després dels 18 mesos)
- No han presentat cap altra prova de laboratori que evidencii la infecció per l'HIV (no han presentat dues proves de detecció viral positives, si van estar realitzades), i
- No presenten cap condició de definició de sida.

*Ambdues determinacions han de realitzar-se durant el primer mes de vida o més tard i almenys una determinació després dels 4 mesos. (Actualment per afavorir el tractament precoç s'estan valorant aquests criteris.)

Annex 2.

Classificació clínica dels nens infectats per l'HIV.

Categoria N: asimptomàtica

Nens que no presenten signes o símptomes atribuïbles a la infecció per l'HIV o aquells que manifesten només una de les condicions descrites en la categoria A.

Categoria A: simptomatologia lleu

Nens que presenten dues o més de les condicions que es descriuen a continuació, però cap de les que es descriuen en les categories B i C

- Linfadenopatia (>0,5 cm en més de dues localitzacions; bilateral=1 localització)
- Hepatomegàlia
- Esplenomegàlia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infeccions de vies respiratòries altes recurrents o persistents, sinusitis o otitis mitjana

Categoria B: simptomatologia moderada

Nens que presenten manifestacions clíniques atribuïbles a la infecció per l'HIV diferents de les enumerades a les categories A i C. Com, per exemple:

- Anèmia (<8 g/dl), neutropènia (<1000/mm³) o trombocitopènia (<100.000/mm³) persistents >30 dies
- Meningitis bacteriana, pneumònia o sepsi (episodi únic)
- Candidiasi, orofaríngia (muguet) persistent (>2 mesos) en nens majors de 6 mesos
- Cardiomiopatia
- Infecció per citomegalovirus, amb inici durant el primer mes de vida
- Diarrea, recurrent o crònica
- Hepatitis
- Estomatitis herpètica (virus herpes simple) recurrent (més de dos episodis en un any)
- Virus herpes simple bronquitis, pneumonitis o esofagitis que es presenten durant el primer mes de vida
- Herpes zòster que afecta almenys en dos episodis diferents a més d'un dermatoma
- Leiomiomasarcoma
- Pneumònia intersticial limfoide o hiperplàsia pulmonar limfoide
- Nefropatia
- Nocardiosi
- Febre persistent (>1 mes)
- Toxoplasmosi, amb inici al mes de vida
- Varicel·la, disseminada

Categoria C: simptomatologia greu

Nens que presenten alguna de les condicions enumerades en la definició de cas de sida de 1987, a excepció de la NIL

- Infeccions bacterianes greus, múltiples o recurrents (qualsevol combinació d'almenys dues infeccions confirmades amb cultiu positiu en un període de 2 anys) del següent tipus: septicèmia, pneumònia,

(Continua)

Annex 2.

Classificació clínica dels nens infectats per l'HIV (continuació).

meningitis, osteomielitis o artritis, o abscessos d'òrgans interns (excloent-se otitis, abscessos cutanis o de mucoses i infeccions relacionades amb catèters).

- Candidiasi esofàgica o pulmonar (bronquis, tràquea i pulmons)
- Coccidiomicosi disseminada (en una localització diferent o, a més a més, del pulmó i ganglis limfàtics cervicals o hiliars).
- Criptococcosi extrapulmonar
- Criptosporidiasi o isosporidiasi amb diarrea persistent durant més d'1 mes
- Citomegalovirus activa d'inici després del primer mes (en una localització que no és fetge, melsa o ganglis limfàtics)
- Encefalopatia (com a mínim una de les següents troballes progressives presents durant almenys 2 mesos, en absència d'altres malalties concurrents amb la infecció HIV que poden explicar aquestes alteracions:
 - Pèrdua o retard en les adquisicions pròpies de l'edat o disminució de la capacitat intel·lectual, verificades mitjançant l'escala normal de desenvolupament evolutiu o tests neuropsicològics
 - Alteració del creixement del cervell o microcefàlia adquirida, demostrada mitjançant la mesura del perímetre cranial o atròfia cerebral, evidenciada mitjançant tomografia axial computaritzada o ressonància nuclear magnètica (es requereixen importants alteracions en aquestes proves per al diagnòstic en nens menors de 2 anys)
 - Dèficit motors simètric que es posen de manifest per dues o més de les següents troballes: parèsia, reflexos patològics, atàxia o alteració de la marxa
- Infecció per herpes simple amb úlcera mucocutània persistent durant més d'un mes, o bronquitis, pneumonitis o esofagitis de qualsevol durada que s'iniciï després del mes de vida
- Histoplasmosi disseminada (en una localització diferent o a més a més del pulmó, ganglis limfàtics cervicals o hiliars)
- Sarcoma de Kaposi
- Limfoma primari d'SNC
- Limfoma de Burkitt, immunoblàstic o de cèl·lules B de fenotip immunològic desconegut
- Infecció per *Mycobacterium tuberculosis*, disseminada o extrapulmonar
- Infecció per altres espècies de *Mycobacterium* o espècies no identificades disseminades (en una localització diferent o a més a més del pulmó, pell i ganglis limfàtics, cervicals o hiliars)
- Infecció per *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii*, disseminada (en una localització diferent o a més a més que en el pulmó, pell i ganglis limfàtics, cervicals o hiliars)
- Pneumònia per *Pneumocystis carinii*
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Bacterièmia per salmonel·la (no tifoidea) recurrent
- Toxoplasmosi cerebral d'inici posterior al mes de vida
- Síndrome d'emaciació en absència d'una altra malaltia que coincideixi amb la infecció per l'HIV que justifiqui les següents troballes:
 - Pèrdua mantinguda de pes >10%

(Continua)

Annex 2.

Classificació clínica dels nens infectats per l'HIV (continuació).

- Pèrdua de pes durant el seguiment, almenys, de dos percentils de les taules en els nens d'edat superior a 1 any
- Pes per sota del percentil 5, en taules de pes per a la talla, en dos controls consecutius separats per almenys 30 dies, a més de diarrea crònica (dues o més deposicions al dia durant almenys 30 dies) o febre documentada durant un període mínim de 30 dies, intermitent o constant.

Annex 3.

Categories immunològiques basades en el recompte de limfòcits T-CD4+ específics per a cada edat en nombre total i en percentatge.

Categoria immunològica	Edat dels nens					
	<12 mesos		1-5 anys		6-12 anys	
	ml	(%)	ml	(%)	ml	(%)
Sense immunodepressió	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
Immunodepressió moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Immunodepressió greu	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Annex 4.

Classificació de la infecció per l'HIV en l'edat pediàtrica.

Categories immunològiques	Categories clíniques			
	N:	A:	B+:	C+:
	Asintomàtica	Simptomatologia lleu	Simptomatologia moderada	Simptomatologia greu
Sense immunodepressió	N1	A1	B1	C1
Immunodepressió moderada	N2	A2	B2	C2
Immunodepressió greu	N3	A3	B3	C3

*Els nens la situació serològica dels quals per a l'HIV no està confirmada es classifiquen utilitzant la taula anterior amb la lletra E (exposats perinatalment) procedint el codi de classificació corresponent (Exemple: EN2)

Les condicions clíniques de la categoria C i la pneumònia intersticial limfoide de la categoria B han de declarar-se als departaments de sanitat de les Comunitats Autònomes i/o al Registro Nacional del SIDA com a casos de sida.