

Recomanacions per al seguiment i control del tractament antiretroviral en pediatria

C. FORTUNY

INTRODUCCIÓ

Actualment, el tractament antiretroviral dels nens infectats resulta complex i no està lliure d'efectes secundaris a curt, mitjà i llarg termini. Tanmateix, des de la seva introducció s'han reduït els casos de sida en menors de 7 anys, ha augmentat la supervivència dels pacients, han disminuït les infeccions oportunistes i, així mateix, el nombre de nens infectats és menor a causa de la profilaxi de la transmissió vertical.

Els nens infectats per l'HIV-1 hauran de ser avaluats per un pediatre o metge amb experiència en el tractament de la infecció HIV pediàtrica. El seguiment i control d'aquests pacients permetrà, no només determinar la resposta al tractament antiretroviral, sinó també els possibles efectes secundaris o toxicitat als fàrmacs utilitzats.

CONTROL I SEGUIMENT DELS NENS INFECTATS

El control clínic i analític dels nens en tractament antiretroviral ha de realitzar-se periòdicament i ha d'incloure aquelles proves que permeten monitorar l'efectivitat del tractament i la seva potencial toxicitat.

Aquest control i seguiment és fonamental, i té com a objectiu determinar la situació clínica del pacient, conèixer els processos intercurrents entre controls, avaluar l'adhesió al tractament i els possibles efectes secundaris d'aquest.

En els nens, éssers en desenvolupament, s'ha de realitzar una exhaustiva exploració clínica, que ha d'incloure el control del pes, la talla i el perímetre cranial. Els controls clínics han de realitzar-se cada mes en menors d'un any, amb la finalitat d'adequar les dosis dels fàrmacs, posteriorment, la periodicitat d'aquests controls ha de ser individualitzada, tot i que es recomana que en pacients en tractament siguin com a mínim cada 3 a 4 mesos.

És important incloure el control clínic de l'estat nutricional, així com una avaluació del desenvolupament psicomotor, a causa de la major freqüència de la síndrome d'emaciació i de manifestacions neurològiques en els nens infectats.

Actualment és important determinar la presència o no de la síndrome de lipodistròfia, que inclou alteracions en el metabolisme lipídic (hipercolesterolemia, augment dels triglicèrids, resistència perifèrica a la glucosa) i/o redistribució anòmala de les grasses, amb pèrdua de grassa subcutània en determinades zones (predominantment cara i extremitats) i/o acumulament en altres zones (regió interscapular, abdomen, mames i vísceres). Segons diverses sèries, a l'edat pediàtrica la prevalença de la síndrome de lipodistròfia està entre el 20% i el 40% dels nens infectats en tractament antiretroviral, essent la forma més freqüent la d'acumulació de grassa a l'abdomen i mames. El canvi morfològic que determina la presència de lipodistròfia en nens i particularment en adolescents, suposa un nou estigma de la malaltia que complica el tractament. La dislipèmia estableix un increment del risc de malaltia cardiovascular en pacients joves, sense conèixer-se la implicació que tindrà a llarg termini en els nens infectats. És important també conèixer que pot presentar-se alteració del metabolisme mineral ossi, amb osteopènia i osteoporosi, en els pacients en tractament antiretroviral. En els nens, aquestes alteracions estan menys estudiades, tot i que per la seva importància han de tenir-se en compte.

Durant la consulta és important aclarir els dubtes sobre el tractament, especificant per escrit la pauta terapèutica amb les dosis dels fàrmacs i nombre de preses. Així mateix, és important referir els possibles efectes secundaris que poden presentar-se i fer entendre que aquests no han de ser motiu per abandonar la medicació. Es recomana realitzar un interrogatori simple sobre el compliment o adhesió al tractament (preguntar sobre el nombre d'oblits de les preses en els últims dies, setmanes i en l'últim mes).

En els controls clínics realitzats un cop iniciat el tractament antiretroviral, buscarem, especialment, tant en l'interrogatori com en l'exploració clínica, els possibles efectes de la medicació. Són especialment freqüents en l'edat pediàtrica les toxicodèrmies (nelfinavir, efavirenz, nevirapina, abacavir, etc.), les manifestacions gastrointestinals (nàusees, vòmits i diarrees), que solen autolimitar-se després de les primeres setmanes de tractament, la visió borrosa i les cefalees. La possible toxicitat dels antiretrovirals haurà de ser així mateix investigada en el control analític.

Càrrega viral. Quantificació d'RNA-HIV

Actualment existeixen assajos que permeten quantificar els nivells d'RNA-HIV. La determinació d'RNA-HIV per tècnica de PCR (Amplicor HIV-1 Monitor de Roche) requereix un volum de 0,2 ml de plasma i dona valors equivalents al NASBA (sistema dissenyat per Organon Technika), que requereix un volum menor de plasma per a l'assaig, 0,1 ml. Existeix un altre mètode per quantificar la càrrega viral (el Quantiplex de Chiron Corporation), que consisteix en l'amplificació del senyal de DNA (Branched DNA), els valors de la càrrega viral del qual són aproximadament la meitat dels dos anteriors i té l'inconvenient de requerir 1 ml de plasma. Les determinacions de la càrrega viral per ser comparables han de ser realitzades amb la mateixa tècnica.

La càrrega viral, tal i com passa amb el nombre de limfòcits CD4, varia amb l'edat. La càrrega és molt elevada durant els primers mesos de vida (fase aguda de la infecció) i no hi ha una disminució o estabilització natural d'aquesta càrrega fins després dels 3 anys. La reducció o caigu-

da de la càrrega viral és ràpida els primers 24 mesos de vida, $0,6 \log_{10}$ per any; i posteriorment més lenta, ($0,3 \log_{10}$) fins als 4 a 15 anys. La gran variabilitat de la càrrega viral en lactants (nens d'edat inferior a 2 anys) estableix que només hagin de considerar-se variacions de la càrrega viral $\geq 0,7 \log_{10}$, després d'aquesta edat el límit normal de variabilitat establert serà com en l'adult de $0,5 \log_{10}$.

Existeixen poques dades sobre els valors de càrrega viral en nens en seguiment, i les dades disponibles s'han obtingut de mostres de plasma o sèrum congelades. Probablement, les càrregues virals, actualment considerades com a valors de referència, constitueixen una orientació a la baixa de les obtingudes en la pràctica clínica. Palumbo i col·laboradors, utilitzant les dades virològiques del PACTG 152, estableixen que en els nens d'edat ≥ 30 mesos, el risc de la progressió a sida es reduïa un 54% per cada caiguda de $1 \log_{10}$ de la càrrega viral plasmàtica basal; essent el risc de progressió dels nens amb càrrega viral basal < 150.000 còpies d'RNA/ml era del 11% i del 52% quan la càrrega viral basal va ser $> 1.700.000$ còpies RNA/ml. En el grup de nens amb edat ≥ 30 mesos poden utilitzar-se els mateixos valors de càrrega viral que en adults, atès que els estudis realitzats en nens determinen que càrregues virals < 15.000 còpies RNA/ml no suposen un risc de progressió de la malaltia mentre que càrregues virals > 150.000 còpies s'associen a un mal pronòstic.

A causa de la diferència que hi ha respecte a l'adult, la càrrega viral no resulta un marcador pronòstic d'utilitat en la infecció aguda, diferents autors han utilitzat com a marcador d'evolució la càrrega viral, juntament amb el recompte de limfòcits CD4. Les virèmies plasmàtiques altes associades a un recompte baix de limfòcits CD4 ($< 15\%$) es correlacionen amb un elevat risc de progressió i mortalitat.

Estudi de la immunitat cel·lular

El recompte de limfòcits T-CD4 varia amb l'edat. Els lactants i nens petits tenen recomptes de limfòcits T-CD4 molt superiors als dels adults, i van disminuint des del naixement fins als 6 anys, quan ja arriben a xifres sem-

blants a les dels adults. La classificació dels nens infectats per l'HIV té en compte la seva situació immunològica depenent de l'edat, destacant que quan el recompte de cèl·lules CD4 varia amb el temps, el percentatge d'aquestes roman estable en cada una de les categories immunològiques. En els nens infectats el recompte i percentatge de limfòcits CD4 disminueix a mesura que progressa la infecció. Els recomptes absoluts i percentuals menors es correlacionen amb un pitjor pronòstic; el control periòdic de la immunitat cel·lular, cada 3 mesos, resulta fonamental per al seguiment i valoració dels nens infectats, essent un marcador de gran utilitat tant per monitorar el tractament antiretroviral com per a la indicació de profilaxi. No obstant això, a causa de la gran variabilitat del nombre de leucòcits, que comporta una variabilitat del nombre absolut de limfòcits T-CD4, s'ha demostrat de major utilitat el percentatge de limfòcits T-CD4.

La infecció per l'HIV determina així mateix un canvi important en les subclasses de limfòcits CD4 (subpoblacions de limfòcits CD4 memòria i cèl·lules CD4 *naive*), del percentatge i nombre de limfòcits CD8 i de la funció immunitària normal.

Amb la finalitat d'establir el pronòstic dels nens infectats per l'HIV haurem de considerar les manifestacions clíniques, la càrrega viral i els limfòcits CD4.

Altres proves o exàmens complementaris

Els controls analítics dels nens infectats en tractament antiretroviral es realitzen en general a les 4 i 12 setmanes d'haver iniciat el tractament, a partir d'aquí el control serà cada 3 mesos. Aquests controls analítics inclouran: hemograma complet, bioquímica hepàtica i renal, glucèmia, perfil lipídic (triglicèrids, colesterol-LDL i HDL), lipasa, amilasa, estudi de la immunitat cel·lular i càrrega viral. No obstant això, és important realitzar cada 6 a 12 mesos un control de l'àcid làctic-pirúvic amb la finalitat de determinar la possible toxicitat mitocondrial en els nens exposats als anàlegs dels nucleòsids. En funció de la clínica dels pacients, durant el seguiment, seria interessant disposar d'una exploració cardiològica amb eco-

cardiograma, per tal de valorar la funció miocàrdica, i d'una exploració oftalmològica del fons de l'ull (s'han descrit lesions associades a ddl).

Estudi de resistències

Actualment l'estudi genotípic de resistències pot ser sol·licitat en aquells nens infectats, fills de mares que han rebut antiretrovirals, o en aquells pacients en fracàs terapèutic, seguint les recomanacions establertes.

CANVI DE TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

Actualment molts dels nens infectats per l'HIV, han fracassat en la seva primera opció terapèutica i ha de plantejar-se el canvi del tractament. En tots els casos el canvi d'antiretrovirals haurà de considerar-se en les següents condicions:

- 1) Evidència de fallada o absència de resposta al tractament amb progressió de la malaltia, basada en paràmetres clínics, immunològics o virològics.
- 2) Toxicitat o intolerància al règim terapèutic seguit.
- 3) Informació contrastada que evidenciï superioritat d'un règim terapèutic nou enfront del que segueix el pacient.

Quan ens trobem davant d'una manca de resposta al tractament pautat, haurà d'avaluar-se, juntament amb la família i persones que tenen cura del pacient, les possibles causes, en especial les derivades del mal compliment. És important sensibilitzar les persones responsables d'administrar la medicació al nen de la importància de l'adhesió al tractament per aconseguir-ne una resposta òptima.

Consideracions clíniques indicatives de canvi de tractament

Un criteri per al canvi terapèutic, en un nen infectat per l'HIV i que rep tractament antiretroviral, és l'aparició de la simptomatologia següent:

- 1) Deteriorament neurològic progressiu, definit com a persistència o progressió del deteriorament en controls repetits de 2 o més dels següents criteris: detenció del creixement cerebral –perímetre cranial–, disminució de la funció cognitiva documentada en la psicometria o disfunció motora. En aquests casos en l'elecció del nou règim de tractament, haurà d'incloure's almenys un antiretroviral que penetri la barreira hematoencefàlica (per exemple, zidovudina, nevirapina, abacavir, estavudina o indinavir).
- 2) Estancament pondoestatural, definit per la disminució de la velocitat de creixement (guany de pes esperat) amb una ingesta nutritiva adequada i sense altres causes que ho justifiquin.
- 3) Progressió en la malaltia per l'HIV, definida pel pas d'una categoria a una altra de major gravetat. Tanmateix, en aquells pacients amb situació immunològica i virològica estable, el pas d'una categoria a una altra (per exemple, A fins a B) no té perquè determinar un canvi terapèutic per si mateix, a excepció del deteriorament neurològic i/o l'estancament del creixement o pèrdua de pes. En conseqüència, en els pacients en què la progressió de la malaltia no s'associa a les situacions anteriors (1 i 2), la decisió de canviar el tractament vindrà condicionada pels paràmetres immunològics i virològics.

Consideracions immunològiques per al canvi de tractament

Treballs recents demostren que el recompte total o absolut de limfòcits CD4 i el percentatge de CD4 són predictors independents de progressió i mort en els nens amb infecció per l'HIV.

Abans de considerar un canvi terapèutic degut a un deteriorament immunològic, haurà de validar-se la disminució de limfòcits CD4 almenys amb una nova determinació separada una setmana de l'anterior.

Haurà de considerar-se un canvi del tractament antiretroviral atenent les següents situacions:

- 1) Canvi en la classificació immunològica del pacient. Tanmateix, han d'excloure's les petites variacions en el percentatge de limfòcits CD4 que poden ocasionar un canvi de categoria immunològica (per exemple, del 26% al 24%). Només seran considerats els canvis sobtats i importants, encara que no determinin un canvi de categoria (per exemple del 35% al 25%).
- 2) En aquells nens més immunodeprimits amb $CD4 < 15\%$ (categoria immunològica 3), qualsevol disminució de 5 percentils o superior (per exemple, del 15% al 10% o del 10% al 5%).
- 3) Una disminució ràpida i important del recompte absolut de limfòcits CD4 (superior al 30% en menys de 6 mesos).

Consideracions virològiques per al canvi de tractament antiretroviral

L'objectiu final del tractament antiretroviral és aconseguir una supressió completa de la replicació de l'HIV. El monitoratge de la resposta terapèutica mitjançant la quantificació de la càrrega viral en els nens, compta amb dues dificultats addicionals: els nens infectats per transmissió vertical tenen una elevada càrrega viral durant les primeres setmanes de vida, no oblidem que es tracta d'un cas especial d'infecció aguda; i la informació disponible actualment determina que tot i no aconseguir-se una càrrega viral indetectable pot existir resposta clínica al tractament en els nens infectats.

Actualment les recomanacions per avaluar la resposta als antiretrovirals mitjançant la quantificació de l'RNA viral són:

- 1) Considerar canviar la teràpia si no s'ha aconseguit disminuir almenys tres vegades ($0,5 \log_{10}$) la càrrega viral després de 4 setmanes de tractament i menys de 10 vegades ($1,0 \log_{10}$) la càrrega viral després de 8 a 12 setmanes.

- 2) Aconseguir nivells indetectables de l'RNA circulant després de 4 a 6 setmanes de tractament.

Tanmateix, com que els nivells d'RNA-HIV en plasma en els nens infectats per transmissió vertical són molt més elevats que en els adults, el temps per aconseguir una reducció dels dits nivells ha de ser superior (entre 8 i 12 setmanes), així mateix la reducció de l'RNA-HIV fins a nivells indetectables, tot i utilitzar un règim potent, és menys freqüent que en l'adult. És per això que els criteris virològics per avaluar l'eficàcia del tractament o manca de resposta a aquest tractament han d'adequar-se a les característiques de la infecció per l'HIV en els nens.

L'interval de temps recomanable per avaluar la resposta virològica dependrà dels nivells d'RNA-HIV dels quals es parteixi. Quan la càrrega viral és elevada ($>1.000.000$ còpies d'RNA/ml), ha d'esperar-se entre 8 i 12 setmanes per avaluar la resposta terapèutica. Tanmateix, quan la càrrega viral de partida és <100.000 còpies, el temps per esperar resposta serà 4 a 6 setmanes. Posteriorment la càrrega viral haurà de controlar-se cada 3 mesos.

Tot canvi terapèutic atesa la càrrega viral requereix una segona mesura d'aquesta, separada almenys una setmana de l'anterior.

Les indicacions virològiques per realitzar el canvi en el tractament antiretroviral dels nens infectats per l'HIV inclouen:

- 1) Una resposta virològica apropiada després de 8 a 12 setmanes de tractament. Per als nens que realitzen tractament amb 2 NRTI i un inhibidor de la proteasa, la reducció de la càrrega viral ha de ser de 10 vegades ($1,0 \log_{10}$) en relació amb la càrrega viral de partida. Per aquells nens que segueixen un tractament antiretroviral menys potent (combinacions de 2 NRT), la resposta es defineix com una disminució d'almenys 5 vegades ($0,7 \log_{10}$) els nivells d'RNA plasmàtic basal.
- 2) Quan després de 4 a 6 mesos no s'ha aconseguit disminuir l'RNA viral fins a nivells no detectables. No obstant això, quan les possibilitats terapèutiques siguin reduïdes, el canvi terapèutic pot esperar si s'ha aconseguit una disminució considerable de la càrrega viral (entre 1,5 i

2 \log_{10}), tot i que els nivells d'RNA-HIV plasmàtic siguin superiors a 10.000 còpies/ml.

- 3) La detecció de l'RNA-HIV en plasma d'aquells nens amb càrrega viral prèvia indetectable, és suggestiva de resistència, intolerància o problemes de compliment del tractament pautat. S'haurà de tenir en compte un augment 5 vegades superior al punt de tall de detecció de la virèmia ($>0,7 \log_{10}$).
- 4) Per als nens que han respost al tractament però que no han aconseguit baixar l'RNA viral fins a nivells no detectables, un augment constatat d'almenys 3 vegades ($> 0,5 \log_{10}$) per sobre del nivell més baix aconseguit després d'instaurar la pauta terapèutica. Per als nens menors de 2 anys, la variabilitat biològica de la càrrega viral és probablement superior, és per això que es considerarà un canvi terapèutic davant un augment superior a 5 vegades el nivell més baix de la càrrega viral ($>0,7 \log_{10}$).

ELECCIÓ D'UNA NOVA PAUTA TERAPÈUTICA

L'elecció d'un nou règim terapèutic ve condicionat pels criteris que han determinat el canvi (fracàs terapèutic o intolerància) i pels fàrmacs anti-retrovirals disponibles. La major part de la informació dels diferents fàrmacs procedeix de l'extrapolació dels resultats d'assajos realitzats en adults. L'elecció dels nous fàrmacs haurà de respectar al màxim futures opcions terapèutiques.

Els principis generals per canviar de fàrmacs, en pacients pediàtrics pretractats, es resumeixen en els següents punts:

- 1) Quan el canvi d'antiretrovirals respon a toxicitat o intolerància, sempre que sigui possible, s'escolliran fàrmacs amb un perfil toxicològic diferent. En cas d'intolerància a un dels fàrmacs en un règim de tractament combinat, haurà de canviar-se el fàrmac o reduir les dosis. La reducció de les dosis només pot realitzar-se quan aquesta reducció no afecti al rang terapèutic del fàrmac en qüestió.

- 2) Quan existeix un fracàs terapèutic, hem d'assegurar-nos que la causa d'aquest fracàs no sigui la falta de compliment del tractament.
- 3) Si el fracàs terapèutic no és degut a una falta de compliment, hem d'assumir que s'ha desenvolupat una resistència, i hem de procedir a canviar els fàrmacs utilitzats. El canvi o addició d'un sol fàrmac constituirà un règim subòptim. Si és possible es canviaran els tres fàrmacs antiretrovirals, i la nova pauta com a mínim contindrà dos nous fàrmacs. En l'elecció de la nova combinació hauran de tenir-se en compte les potencials resistències creuades.
- 4) Quan s'escull una nova combinació de fàrmacs, s'ha de realitzar una exhaustiva història de tots els medicaments que pren el pacient, ateses les possibles interaccions entre ells.
- 5) Quan el canvi terapèutic inclou un inhibidor de la proteasa, han de tenir-se en compte les dificultats per al correcte compliment. S'explicarà al nen i a la seva família les característiques del fàrmac i les condicions per aconseguir una resposta correcta.
- 6) Quan el canvi de tractament antiretroviral es produeix per malaltia HIV avançada en el nen, es tindrà en compte la qualitat de vida del pacient i la possible interferència del tractament.

No hem d'oblidar que la primera opció terapèutica és la potencialment més activa. Els nens sense experiència en antiretrovirals tenen majors probabilitats d'èxit, per això és important donar tot el recolzament necessari al pacient i a la seva família per evitar la falta d'adhesió. Quan assistim a un fracàs del tractament antiretroviral de primera línia intentarem que el nou règim sigui més potent, això comporta generalment un augment del nombre de fàrmacs. Actualment, existeix molt poca experiència amb tractaments de rescat en pacients pediàtrics. En l'elecció de les noves pautes de tractament poden resultar d'utilitat els estudis de resistències, atès que generalment els nens infectats per l'HIV han estat exposats a molts antiretrovirals de manera seqüencial.

TOXICITAT, INTERACCIONS I EFECTES SECUNDARIS

Els pacients pediàtrics amb infecció per l'HIV són susceptibles, igual que passa amb els adults, de presentar patologia secundària a l'administració dels antiretrovirals. La patologia mitocondrial, l'alteració de la mineralització òssia i del metabolisme dels lípids són actualment el que més preocupa, tot i que en els nens segueixen ocupant un lloc important la intolerància gastrointestinal i l'exantema toxoal·lèrgic com a efectes secundaris als antiretrovirals.

Els efectes tòxics dels antiretrovirals preocupen de manera especial els pediatres a causa de la implicació que poden tenir, no només en el control de la malaltia del pacient sinó en el seu creixement i desenvolupament.

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 de 2001).
- CEVIHP. Fortuny, C. *Manual Práctico de la Infección VIH pediátrica*. 2a ed. Prous Science, Barcelona 2000.