

112387

7-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
HOSPITAL DE PEDIATRIA

RESPUESTA A UN ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL
COMBINADO CUADRUPLE EN NIÑOS CON VIH/SIDA
CON Y SIN EXPOSICION PREVIA A
ANTIRRETROVIRALES

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. VERONICA LILIANA PALAFOX GARCIA

TUTORES: DR. GERARDO DEL CARMEN PALACIOS SAUCEDO.
SERVICIO DE INFECTOLOGIA.
DR. FORTINO SOLORZANO SANTOS.
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

COLABORADORES: OBP. MA. TERESA ALVAREZ YAMUÑOZ
JEFE DEL SERVICIO DE VIROLOGIA.
BIOL. EXP. FLOR PATRICIA CASTILLO ROBLES
LABORATORIO DE VIROLOGIA



MEXICO, D. F.

MARZO 2000

Handwritten signatures and stamps, including a circular stamp with illegible text.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. AGUSTIN MERCADO ARELLANO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI. IMSS

DR. FORTINO SOLORZANO SANTOS.
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI IMSS.

DR. GERARDO DEL CARMEN PALACIOS SAUCEDO.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI IMSS

DEDICATORIAS

A ti Eduardo, mi esposo a quien debo gran parte de mi realización como profesionista, te agradezco tu amor y apoyo a través de estos años

A mis padres y hermanos por su gran apoyo y cariño.

A todos mis grandes maestros de Infectología a quienes guardo gran admiración y respeto.

A mis compañeros de generación Carlos y Adalberto a los que nunca olvidare.

A mis pacientes por su colaboración en mi formación como especialista.

RESUMEN

ANTECEDENTES. En estudios realizados en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la respuesta virológica e inmunológica al tratamiento antirretroviral combinado que incluye inhibidores de la proteasa (IP) es superior en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales. La información sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral combinado en niños es escasa y se desconce si la respuesta a este tipo de tratamientos es diferente en niños con y sin exposición previa a antirretrovirales.

OBJETIVO. Evaluar la respuesta a un esquema antirretroviral cuádruple que incluye dos IP saquinavir (SQV) + ritonavir (RTV) y dos inhibidores de la transcriptasa reversa zidovudina (ZDV) + Lamivudina (3TC) en pacientes con y sin exposición previa a antirretrovirales.

MATERIAL Y METODOS. Diseño: Estudio cuasiexperimental de dos grupos. Se incluyeron todos los niños con diagnóstico de infección por VIH/SIDA menores de 17 años de la consulta externa del Hospital de Pediatría. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo a si tenían o no exposición previa a medicamentos antirretrovirales. Todos los niños recibieron un esquema cuádruple de tratamiento que incluyó RTV+SQV+ZDV+3TC. Para evaluar la respuesta al tratamiento se midieron la carga de RNA viral y el número de linfocitos CD4+ al ingreso y posteriormente cada 3 meses. Además cada paciente fue evaluado clínicamente cada mes para la medición del peso, la talla, el neurodesarrollo y el número de infecciones por gérmenes oportunistas (IO). La tolerancia y el cumplimiento terapéutico fueron evaluados mensualmente por la medición del número de tabletas y la cantidad de solución, así como por interrogatorio intencionado a los padre o tutores. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas no paramétricas U Mann-Whitney, de Wilcoxon, análisis de varianza de doble entrada de Friedman y análisis de correlación de Spearman. Para comparar variables categóricas se utilizó la prueba de la probabilidad exacta de Fisher.

RESULTADOS. Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales uno fue eliminado por incumplimiento, siete ingresaron al grupo con exposición previa a antirretrovirales y 12 al grupo sin tal exposición. La reducción inicial en la carga viral a los tres meses de tratamiento fue mayor en los pacientes sin exposición previa ($md=3.17$) que en los que habían tenido tal exposición ($md=2.23$). Dicha reducción durante los 12 meses de seguimiento fue mayor en el grupo de pacientes sin exposición previa ($r_s=0.91$, $p=0.0005$) que en el grupo con tal exposición ($r_s=0.61$, $p=0.08$). El incremento en linfocitos CD4+ fue mayor y más rápido en el grupo de pacientes sin exposición previa a antirretrovirales ($r_s=0.77$, $p=0.01$) que en el grupo con dicha exposición ($r_s=0.36$, $p=0.39$). Hubo una diferencia significativa en la ganancia de peso durante los 12 meses de seguimiento entre los dos grupos evaluados ($r_s=0.66$, $p=0.04$ en el grupo sin exposición previa, y $r_s=0.16$, $p=0.67$ en el grupo con tal exposición). Además, se observó un incremento en la talla durante los 12 meses de seguimiento en los dos grupos, no obstante este incremento fue mayor en el grupo de pacientes sin exposición previa a antirretrovirales ($r_s=0.75$, $p=0.01$ vs $r_s=0.56$, $p=0.12$ en el grupo con exposición previa).

CONCLUSIONES. Los resultados del presente estudio permiten concluir que la respuesta virológica e inmunológica al tratamiento antirretroviral combinado es superior en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales. Además, la respuesta clínica al tratamiento antirretroviral combinado, evaluada por el crecimiento pondero-estatural de los niños con infección por el VIH, también es superior en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales que en aquellos con tal exposición.

ANTECEDENTES

Desde 1998 existe el consenso de dar tratamiento a todo niño menor de un año con diagnóstico definitivo de infección por VIH, independientemente de su estadio clínico o grado de inmunodeficiencia. Aunque existe controversia al respecto, en niños mayores de un año de edad se recomienda iniciar el tratamiento cuando están sintomáticos y/o con algún grado de inmunodeficiencia. No obstante esta controversia, como con los menores de un año la elección preferida actual es iniciar tratamiento al momento del diagnóstico independientemente del estado clínico e inmunológico en niños de cualquier edad (1-2)

La respuesta de los niños con infección por VIH a la terapia antirretroviral, particularmente en aquellos con infección adquirida perinatalmente, no es similar a la encontrada en pacientes adultos (2). Estas diferencias son debidas a:

- 1 Un perfil farmacológico distinto al del adulto, ya que existe un continuo desarrollo y maduración de los órganos involucrados en el metabolismo y depuración de los medicamentos antirretrovirales. Así, niveles plasmáticos subterapéuticos de los inhibidores de proteasa (IP) pueden resultar en falla de la supresión de la replicación viral, lo cual podría dar lugar al desarrollo de resistencia viral a tales fármacos (2). En el estudio ACTG 337 se demostró que los niños pequeños requieren de altas dosis de IP, ya que nelfinavir a la dosis habitual de 20-30 mg/kg cada 8 horas resultó en niveles subterapéuticos en los menores de 25 kilogramos de peso, en cambio la dosis de 55 mg/kg/dosis dos veces al día dio lugar a mejores niveles séricos (3).
- 2 Los niños infectados perinatalmente tienen inicialmente cargas virales más altas que las observadas en el paciente adulto. Dicha carga viral presenta una lenta declinación en los primeros años de la vida. Esta característica resulta importante, puesto que una elevada carga viral inicial favorece la selección de resistencia debido al gran repertorio genético (3-5).

- 3 La adquisición perinatal permite la exposición in útero a zidovudina (ZDV) y otros antirretrovirales, lo que podría favorecer la transmisión de cepas del VIH mutantes resistentes debido a la exposición a tratamiento o profilaxis en las madres (2,6)
- 4 Finalmente, debe recalarse que existen diferencias importantes en la presentación clínica de la infección por el VIH adquirida perinatalmente (2,6).

Debido a lo anterior, asumir que se obtendrá una respuesta similar a la del paciente adulto con la terapia combinada que incluye IP, también conocida como terapia HAART, en niños sería erróneo. En pacientes pediátricos solo 25-40% de los que reciben este tipo de terapia experimentan supresión de la carga plasmática viral a niveles indetectables, en cambio este tipo de supresión es alcanzado en el 43-75% de los pacientes adultos (6).

Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que la supresión de la carga viral es temporal Pelton y col. encontraron que a la semana 20 de tratamiento combinado con Ritonavir (RTV), el 47% de los pacientes presentaban supresión de la carga viral a niveles indetectables, en cambio a la semana 52 solo el 2% de ellos continuaba con este nivel de supresión (7)

Estudios recientes sugieren que los niños probablemente requieren esquemas más agresivos de tratamiento, y que los esquemas de tratamiento con cuatro o cinco drogas resultan en supresión más rápida de la replicación del VIH que el tratamiento estándar con tres drogas (8). El estudio SPICE realizado en adultos, permitió obtener información alternativa sobre la intensificación de los esquemas de tratamiento como un medio para incrementar la potencia de dichos esquemas, aumentando el número de agentes antirretrovirales utilizados como primer esquema terapéutico. Este estudio incluyó tanto a pacientes que no habían recibido terapia antirretroviral previamente, como a pacientes que habían recibido terapia con análogos nucleósidos. Se compararon los siguientes esquemas: nelfinavir o saquinavir con dos nucleósidos, un esquema con estos dos IP exclusivamente, y otro con dos nucleósidos más nelfinavir y saquinavir

El grupo con cuatro fármacos, dos ITI y dos IP, tuvo más éxito para alcanzar supresión a menos de 50 copias/ml que cualquiera de los otros dos grupos, el estándar de tres fármacos o el de dos IP (9)

Puesto que existe una fuerte correlación entre el grado de supresión viral alcanzada y la durabilidad a largo plazo de dicha supresión, como fue demostrado en el estudio 511 con nelfinavir, es necesario lograr las supresiones virológicas máximas con el primer esquema terapéutico, para mantener una supresión de la replicación viral lo más prolongada posible (10). Además, también se ha demostrado que entre más pronto se logra la supresión virológica máxima, más prolongada es la respuesta al tratamiento antirretroviral. Todo esto justifica la utilización de esquemas antirretrovirales de combinación que incluyen uno o dos IP

Otro predictor de la respuesta a largo término es la carga viral al inicio del tratamiento antirretroviral. En el estudio Prometheus se asignó aleatoriamente a personas que no habían recibido terapia antirretroviral para recibir la combinación RTV más SQV con y sin stavudine (d4T). Un análisis del impacto inicial sobre la carga viral mostró una clara diferencia en los porcentajes de respuesta de quienes tenían una carga viral por debajo de $5 \log_{10}$ al inicio, en relación con los que tenían cargas por arriba de $5 \log_{10}$. En el grupo de terapia triple el 60% de quienes tenían una carga viral $>5 \log_{10}$ alcanzó menos de 400 copias/ml, en comparación con el 90% de quienes tenían una carga viral inicial $<5 \log_{10}$ (11).

Por otro lado, estudios preliminares en adultos han demostrado que con la combinación de SQV/RTV, administrado dos veces al día, se reducen los efectos secundarios, se incrementan las concentraciones séricas de SQV y se previene la emergencia de resistencia a ambas drogas. El estudio realizado por Kirk y col. demostró que la combinación de RTV y SQV fue superior a la terapia con Indinavir o Ritonavir más dos análogos nucleósidos a las 24 semanas de tratamiento. La proporción de pacientes con RNA viral plasmático en niveles no detectables mediante Amplicor ultrasensible (límite de detección de 25-50 copias/ml) fue 25-30% más alta en el grupo de SQV+RTV que con las otras modalidades

de tratamiento. Además, se obtuvo una mejor respuesta en los pacientes que no habían recibido previamente antirretrovirales (12)

Otros estudios realizados en adultos, han demostrado que la respuesta al tratamiento antirretroviral también es mejor en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales que la observada en aquellos con tal exposición. No existen estudios publicados al respecto en niños. En un estudio presentado en un congreso internacional, 13 niños sin exposición previa a antirretrovirales tuvieron una mejor respuesta virológica e inmunológica que 44 niños con tal exposición cuando recibieron tratamiento combinado con RTV o Nelfinavir (13).

El esquema de tratamiento antirretroviral que incluye RTV y SQV ofrece algunas ventajas sobre los esquemas con un IP. Entre estas ventajas está el sinergismo farmacológico que ocurre entre estos dos medicamentos cuando son administrados simultáneamente. SQV es el IP más potente *in vitro*, el mejor tolerado, el que desarrolla resistencia con menor rapidez, y el que con menor frecuencia presenta resistencia cruzada con el resto de los IP. Sin embargo, este IP en su presentación en cápsulas de gel duro (cgd) tiene como inconvenientes una baja absorción intestinal y un metabolismo hepático acelerado, por lo que su biodisponibilidad en el paciente adulto es baja, menor al 4% (14-16). No obstante, al utilizar SQV en combinación con RTV se incrementan las concentraciones séricas de SQV en un 20 a 30 % y en más de 2000% en el área bajo la curva, debido a que RTV inhibe los primeros pasos del metabolismo hepático del SQV (14-17). Esta modalidad de tratamiento con dos IP es recomendada en pacientes que presentan falla al tratamiento inicial con tres drogas; (1) sin embargo, debido a que los pacientes pediátricos presentan características especiales, es necesario iniciar con el tratamiento más potente que asegure reducción a niveles indetectables en la carga viral dentro de los primeros seis meses de tratamiento.

Un estudio previo realizado en pacientes pediátricos con exposición previa a IP por los autores del presente estudio, demostró que con una terapia antirretroviral potente (SQV+RTV)+2 ITRN es posible lograr una supresión prolongada de la viremia en niños, a pesar de exposición previa a antirretrovirales incluyendo IP (18) No obstante, se desconoce si la respuesta a este tipo de esquemas potentes es diferente en niños con y sin exposición previa a antirretrovirales

JUSTIFICACION

Aunque existen estudios realizados en adultos, con una respuesta satisfactoria y niveles indetectables de carga viral en el 60% de los pacientes a 26 semanas de seguimiento (8-12). No solo no existe información en niños sobre la eficacia del tratamiento combinado con RTV+SQV más dos análogos nucleósidos, sino que también la información sobre el empleo de antirretrovirales en presentación pediátrica es escasa, sobre todo la relacionada con IP (19-22). Debido a esto, resulta importante evaluar cual es la respuesta virológica, inmunológica y clínica a un esquema cuádruple de tratamiento antirretroviral en niños con y sin exposición previa a antirretrovirales

OBJETIVOS

Evaluar la respuesta a un esquema antirretroviral cuádruple que incluye dos IP (SQV+RTV) y dos inhibidores de la transcriptasa reversa Zidovudina (ZDV) + Lamivudina (3TC) en pacientes pediátricos con y sin exposición previa a antirretrovirales.

1. Evaluar la respuesta al esquema cuádruple que incluye SQV, RTV, ZDV y 3TC en niños con infección por VIH/SIDA sin exposición previa a antirretrovirales a través de:
 - a. La medición seriada de la carga de RNA viral
 - b. La cinética de linfocitos CD4+.
 - c. Parámetros clínicos:
 - Curva para peso/talla
 - Neurodesarrollo
 - Frecuencia de enfermedades por gérmenes oportunistas.

2. Evaluar la respuesta al esquema cuádruple que incluye SQV, RTV, 3TC y ZDV en niños con infección por VIH/SIDA con exposición previa a antirretrovirales a través de:
 - a. La medición seriada de RNA viral
 - b. La cinética de subpoblaciones de linfocitos CD4+.
 - c. Parámetros clínicos
 - Curva para peso/talla.
 - Neurodesarrollo.
 - Frecuencia de enfermedades por gérmenes oportunistas.

3. Comparar la respuesta obtenida entre los pacientes con y sin exposición previa a antirretrovirales.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO: Estudio cuasiexperimental de dos grupos. Se evaluó la respuesta a una modalidad de tratamiento antirretroviral cuádruple que incluye dos IP y dos inhibidores de la transcriptasa reversa en pacientes pediátricos con infección por VIH, con y sin exposición previa a antirretrovirales.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Criterios de inclusión:

- Niños con diagnóstico de infección por VIH/SIDA menores de 17 años.

Criterios de no inclusión:

- Solo para el grupo de pacientes sin exposición previa, se consideró como criterio de no inclusión el tratamiento previo con cualquier antirretroviral (excepto la exposición in útero a ZDV debido a profilaxis durante el embarazo). Los pacientes con tratamiento antirretroviral previo fueron entonces incluidos al grupo con exposición previa a antirretrovirales.

Criterios de eliminación:

- 1 Pacientes que fallecieron o abandonaron el estudio antes de completar por lo menos dos mediciones de carga viral además de la medición basal.
- 2 Intolerancia a los medicamentos que ameritó la suspensión del tratamiento antirretroviral antes de completar por lo menos dos mediciones de carga viral además de la medición basal.
- 3 Falta de adherencia al tratamiento a pesar de estimulación e instrucción adecuadas a los padres, tutores y/o al paciente

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Una vez establecido el diagnóstico de infección por VIH (por lo menos dos pruebas positivas de cultivo viral, PCR o determinación de antígeno P24), cada paciente fue categorizado desde el punto de vista clínico-inmunológico mediante la determinación de la cuenta de linfocitos CD4+ y evaluación clínica por el tipo de enfermedades oportunistas presentadas antes de su inclusión al estudio. Se realizó determinación basal de carga viral y posteriormente cada tres meses. Para la determinación de la carga viral se utilizó un método que emplea sondas marcadas con biotina-avidina, Amplicor HIV-1 Monitor test versión 1.5 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ), cuya sensibilidad en su modalidad estándar tiene un límite de detección de 400 copias/ml y en su variedad ultrasensible de 25-50 copias/ml. La cuenta absoluta de linfocitos CD4+ se midió por citometría de flujo cada tres meses. Cada paciente, además, fue revisado mensualmente en la consulta externa para la medición de peso y talla y evaluación del neurodesarrollo. En pacientes menores de 6 años de edad se evaluó el neurodesarrollo mediante la aplicación de la escala de Denver, tanto al ingreso como cada tres meses durante el seguimiento. Se registró además la frecuencia de infecciones por gérmenes oportunistas (IO) a partir del inicio de la terapia, y el número y duración de la hospitalización requeridas para tales eventos.

Cada dos meses se realizaron exámenes de laboratorio para evaluar toxicidad secundaria a los medicamentos empleados (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, pancreático, colesterol, triglicéridos y glucemia). En caso de presentar efectos secundarios atribuibles a la combinación de dos IP como son hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia que no mejoraron a pesar de modificaciones en la dieta (reducción en el consumo de grasas) y ejercicio, se realizó suspensión de SQV quedando el paciente con esquema consistente en tres medicamentos.

Dosificaciones utilizadas. La dosificación de los fármacos antirretrovirales utilizados fue: SQVcgd de 1200-1500mg/m² al día cada 8 horas (máximo 600mg/dosis), RTV 300-400 mg/m² por dosis cada 12 horas (máximo 600mg/dosis), ZDV 180mg/m²/dosis cada 8 horas

(máximo 200mg/dosis) y 3TC 4mg/kg/dosis cada 12 horas (máximo 150mg/dosis) El RTV se inicio a dosis de 250mg/m² dos veces al día y los padres o tutores fueron instruidos para incrementar la dosis cada 3 días hasta alcanzar la dosis terapéutica. Para mejorar la tolerancia, la absorción y enmascarar el sabor desagradable del RTV, este fue administrado con chocolate, yogurt, leche o con cualquier otro alimento con alto contenido de grasa.

Valoración de la adherencia al tratamiento. El cumplimiento se evaluó mediante el conteo o medición del número de tabletas o cápsulas, o de la cantidad de liquido en el frasco según el caso, en cada visita mensual. En cada consulta el alumno solicitó las cajas o frascos a los padres y realizó la medición por separado sin la presencia del paciente, los padres o tutores. El cumplimiento fue evaluado, además, en forma indirecta interrogando a los padres, tutores y/o cuando era posible al paciente acerca del nombre, dosis y horarios de los medicamentos empleados. El cumplimiento se estimuló en cada visita a través de platicas directas sobre su importancia con los padres, tutores y/o el paciente por el investigador responsable

DEFINICION DE VARIABLES.

Variables independientes:

- 1 Esquema de tratamiento antirretroviral cuádruple (RTV+SQV+ZDV+3TC)
- 2 Exposición previa a antirretrovirales. Tipo y número de medicamentos, así como la duración de su administración.

Variables dependientes:

- 1 Respuesta virológica. Se evaluó a través de la medición basal y seriada cada tres meses de la carga viral. Se utilizó el equipo Amplicor HIV Monitor versión 1.5 (Roche), cuyo límite de detección es de 25 a 50 copias/ml de plasma
- 2 Respuesta inmunológica. Se midió a través de la determinación del número absoluto de linfocitos CD4+, al ingreso al estudio y posteriormente cada tres meses mediante citometría de flujo

3. Respuesta clínica. Se evaluó mediante la medición mensual de la curva de peso y talla, evaluación del neurodesarrollo cada tres meses en los pacientes menores de 6 años, así como por el tipo y frecuencia de infecciones por gérmenes oportunistas.

Variables de confusión:

1. Categoría clínico-inmunológica al ingreso. Se realizó su determinación mediante evaluación clínica y el conteo de linfocitos CD4+ al inicio del tratamiento.
2. Carga viral basal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión (medianas, intervalos y rangos intercuartílicos) para describir el estado basal y durante el seguimiento de los pacientes en función de la edad, carga viral, cuantificación de CD4+, peso, talla y evaluación del neurodesarrollo. Para comparar valores numéricos se utilizaron las pruebas no paramétricas U Mann-Withney, de rangos pareados de Wilcoxon, análisis de varianza de doble entrada de Friedman y análisis de correlación de Spearman. Para comparar variables categóricas se utilizó la prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Debido a que el número absoluto de linfocitos CD4+ es dependiente de la edad del paciente y a que la edad y la categoría inmunológica de los niños fueron variables, se calculó el porcentaje de cambio relativo en las cifras de estas células, dividiendo el valor obtenido en cada medición durante el seguimiento sobre el valor basal menos uno multiplicado por 100 (26). Se consideró como estadísticamente significativo un valor de probabilidad <0.05 .

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO.

De Marzo de 1998 a Julio de 1999 se incluyeron en el estudio a 20 pacientes. Un paciente fue excluido debido a falta de adherencia al esquema evaluado. En el resto de los pacientes se completaron 12 a 48 semanas de seguimiento. El grupo sin exposición previa a antirretrovirales estuvo entonces compuesto por 12 pacientes y el grupo con tal exposición por siete niños. En el grupo sin exposición previa a antirretrovirales, ocho fueron del sexo masculino y cuatro del sexo femenino, con una mediana de edad al diagnóstico de 16 meses (límites de 1 a 132 meses) y, en los pacientes sintomáticos (9/12), una mediana de edad al inicio de los síntomas de 14 meses (1-111 meses). El grupo con exposición previa a antirretrovirales incluyó entonces tres pacientes del sexo masculino y cuatro del femenino, con una mediana de edad al diagnóstico de 18 meses (5 a 180 meses) y, en los pacientes sintomáticos (7/7), una mediana de edad al inicio de los síntomas de 16 meses (1-178). No hubo diferencia significativa en estas características entre los dos grupos en estudio (con y sin exposición previa a antirretrovirales). En ambos grupos ingresaron tres pacientes clasificados en la categoría clínico-inmunológica C3. La mayoría del resto de los pacientes fueron clasificados en las categorías clínicas N y A (Tabla 1 y 2).

Todos los pacientes del grupo con exposición previa a antirretrovirales habían recibido un esquema de tratamiento triple con un IP (SQVcgd) más dos análogos nucleósidos ZDV y didanosina (ddI) por una mediana de 9 meses (límites de 3 a 18 meses). Estos siete pacientes pasaron al esquema cuádruple evaluado en el presente estudio debido a falla terapéutica (en seis de ellos falla virológica, en cinco inmunológica y en uno falla clínica). De estos siete pacientes que habían recibido previamente terapia triple con SQV, uno había recibido monoterapia con ZDV por 6 meses y cuatro terapia doble con ZDV+ddI por una mediana de 13 meses (6-21 meses), en dos de los cuales ddI fue cambiado a ddC (Md 2.5 meses, límites 1-4).

RESPUESTA VIROLOGICA.

La mediana de la carga viral basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales fue de 5.37 (límites de 3.95 a 6.11), 2.02 (1.24 a 3.95), 1.4 (0.84 a 2.06), 0.77 (0.47 a 2.4) y 1.0 (0.89 a 1.12) \log_{10} respectivamente ($p=0.11$). En el grupo de pacientes con exposición previa a antirretrovirales estos valores fueron de 5.10 (4.2 a 6.51), 2.87 (1.53 a 5.40), 1.9 (0.9 a 4.94) y 1.9 (0.54 a 2.3) respectivamente ($p=0.30$). No hubo diferencia significativa en la carga viral basal entre los dos grupos evaluados ($p=0.90$). Aunque las reducciones globales de la carga viral en los 12 meses de seguimiento no fueron significativas en ninguno de los dos grupos evaluados, la reducción fue mayor en el grupo de pacientes sin exposición previa con antirretrovirales ($r_s=0.91$, $p=0.0005$) que en los pacientes con tal exposición ($r_s=0.61$, $p=0.08$) (Figura 1).

Aunque no hubo diferencias significativas, niveles indetectables de carga viral tanto por el método estándar (<400 copias/ml) como por el ultrasensible (<50 copias/ml) fueron alcanzados más rápidamente en el grupo de pacientes sin experiencia previa. La proporción de pacientes que alcanzaron niveles indetectables por el método estándar a los 3, 6, 9 y 12 meses en los grupos sin vs con exposición previa a antirretrovirales fue de 10/12 vs 3/7 ($p=0.12$), 9/9 vs 4/6 ($p=0.14$), 9/9 vs 5/5 ($p=0.40$), y 9/9 vs 5/5 ($p=0.40$). Con el método ultrasensible estos resultados fueron 2/12 vs 1/7 ($p=1.0$), 7/9 vs 3/6 ($p=0.32$), 8/9 vs 2/5 ($p=0.09$), y 9/9 vs 4/5 (0.36).

RESPUESTA INMUNOLOGICA.

La mediana del número absoluto de linfocitos CD4+ basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales fue de 473 (límites de 18 a 2553), 507 (63 a 2725), 1654 (112 a 1964), 1104 (285 a 2696) y 2355 (1949 a 2762) respectivamente. En el grupo de pacientes con exposición previa a antirretrovirales estos valores fueron de 359 (límites de 12 a 1138), 236 (112 a 2078), 457 (129 a 1426), 555 (209 a 575) y 472 (186 a 886) respectivamente. No hubo diferencia significativa en las cifras basales de linfocitos CD4+ entre los dos grupos evaluados ($P=0.47$). Los porcentajes de cambio relativo en el número absoluto de linfocitos CD4+ a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento en el grupo de pacientes sin exposición previa a antirretrovirales fue de 42 (límites de -44 a 466), 253 (-70 a 1191), 203 (-54 a 543) y 436 (147 a 1350). Estos valores en el grupo con exposición a antirretrovirales fueron de 93 (-71 a 933), 137 (-15 a 1733), 188 (17 a 352) y 165 (19 a 312). Aunque el incremento global en las cifras de células CD4+ en los 12 meses de seguimiento no fue significativo en ninguno de los dos grupos evaluados, dicho incremento fue mayor y más rápido en el grupo de pacientes sin experiencia previa con antirretrovirales ($r_s=0.77$, $p=0.01$ en el grupo sin experiencia, y $r_s=0.36$, $p=0.39$ en el grupo con experiencia previa con antirretrovirales) (Figura 2)

RESPUESTA CLINICA.

Evaluación de las curvas de peso y talla. La mediana basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento del peso corporal en kilogramos de los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales fue de 9.75 (límites de 2.87 a 38.5), 10.0 (6.45 a 38.5), 13 (7.9 a 40), 17 (8.7 a 41) y 13.5 (10.5 a 30.5) respectivamente. ($p=0.02$) En el grupo de pacientes con exposición previa a antirretrovirales estos valores fueron de 18.5 (límites de 7.18 a 13.0), 20.5 (límites de 7.79 a 13.5), 21.9 (límites 8.5 a 37), 24.4 (límites 9 a 37) y 25.5 (límites 9.5 a 37) respectivamente ($p=0.30$). No hubo diferencia significativa en el peso basal entre los dos grupos evaluados ($p=1.0$).

De esta manera, hubo una diferencia significativa en la ganancia de peso durante los 12 meses de seguimiento entre los dos grupos evaluados ($r_s = -0.66$, $p = 0.04$ en el grupo sin experiencia, y $r_s = -0.16$, $p = 0.67$ en el grupo con experiencia previa con antirretrovirales), no obstante debe tenerse en cuenta que los niños del grupo con exposición previa a antirretrovirales eran mayores en edad (Figura 3).

La mediana de la talla basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses, expresada en centímetros, de los pacientes sin experiencia antirretroviral previa mesec fue de 74 (límites de 53 a 122), 77.5 (61 a 134), 94 (68 a 137), 102 (72 a 136) y 80 (75 a 128) respectivamente ($p = 0.03$). En el grupo de pacientes con exposición previa a antirretrovirales estos valores fueron de 120 (límites 77 a 156), 120 (77 a 156), 124.5 (80 a 157), 126.5 (82 a 159) y 122 (82 a 159) respectivamente ($p = 0.04$). Así, hubo un incremento en la talla durante los doce meses de seguimiento en los dos grupos evaluados, no obstante este incremento fue mayor en el grupo de pacientes sin experiencia previa con antirretrovirales ($r_s = 0.75$, $p = 0.01$ en el grupo sin experiencia, y $r_s = 0.56$, $p = 0.12$ en el grupo con experiencia previa con antirretrovirales) (Figura 3).

Evaluación del neurodesarrollo. Debido a la edad de los pacientes, el neurodesarrollo fue evaluado en nueve de los 12 niños del grupo sin exposición previa a antirretrovirales. En el 33% de ellos (3/9) esta evaluación fue del 100% al ingresar al estudio y en 44% (4/9) fue del 80%, estos cuatro alcanzaron el 100% en las evaluaciones de los 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento. De los dos pacientes restantes (23%), uno tuvo una evaluación basal del desarrollo del 40% y el otro del 55%. El primero de ellos alcanzó el 80% del neurodesarrollo para su edad a los seis meses de iniciada la terapéutica antirretroviral, y el segundo del 60% a los tres meses de seguimiento. Debido a la mayor edad de los pacientes en el grupo con experiencia antirretroviral previa, el neurodesarrollo fue evaluado en 3 de 7, siendo el basal del 100% en 2/3. El otro paciente tuvo desde su ingreso un neurodesarrollo del 30% para su edad, sin presentar mejoría durante los 12 meses de seguimiento. Cabe mencionar que este paciente presentaba cuadriparesia flácida desde que el diagnóstico de la infección por VIH fue establecida a los 5 meses de edad. Los pacientes

en los que se detectó retraso en el desarrollo fueron canalizados al servicio de rehabilitación para terapia específica.

Evaluación de la ocurrencia de infecciones por gérmenes oportunistas. La frecuencia de eventos infecciosos por oportunistas en cada uno de los grupos evaluados se presenta en la tabla 3. Debido a que la mayoría de estos eventos correspondieron a procesos comunes de presentación benigna y de rápida respuesta al tratamiento establecido, la mayor parte de ellos fueron tratados de manera ambulatoria. En el grupo sin experiencia previa con antirretrovirales un paciente ameritó hospitalización debido a un cuadro de neumonía intersticial y posteriormente varicela persistente. En este paciente la estancia hospitalaria fue de 18 días. En el grupo con experiencia previa con antirretrovirales dos pacientes ameritaron hospitalización. Una fue una paciente con diagnóstico de linfoma no Hodking que presentó tres eventos de mielosupresión y fiebre posterior a la administración de quimioterapia, siendo el tiempo global de hospitalización por estos eventos de 15 días. El otro paciente fue hospitalizado en dos ocasiones, una debido a una infección en el sitio de entrada de un catéter central y aspergilosis pulmonar y la otra por una neumonía comunitaria. El tiempo total de días de estancia hospitalaria en este grupo fue de 32 días.

Evaluación de efectos secundarios. Entre los pacientes del grupo con exposición previa a antirretrovirales 4/7 cursaron con hipertrigliceridemia con mediana de 471.5mg/dl (límites 247-526, 3/7 con hipercolesterolemia con mediana de 266mg/dl (220-280 mg/dl), 2/7 con hiperglucemia 107mg/dl (límites de 100-114mg/dl). En ninguno de estos pacientes se suspendió alguno de los medicamentos debido a estos u otros efectos secundarios. En el grupo sin experiencia previa con antirretrovirales, el paciente cuatro presentó mielosupresión severa por lo que se suspendió este tratamiento durante 12 semanas, siendo manejado con eritropoyetina y factor estimulante de colonias por 3 meses con adecuada respuesta, se reiniciaron antirretrovirales no presentando nuevos datos de mielosupresión; sólo persistencia de plaquetopenia la cual respondió al manejo con prednisona por 6 semanas. Es necesario comentar que este paciente tenía histoplasmosis diseminada con afectación a MO, lo que probablemente contribuyó en la mielosupresión. Seis pacientes presentaron hipertrigliceridemia con mediana de 387 (límites de 232-908 mg/dl). Debido a

que ésta fue grave en dos casos ($>300\text{mg/dl}$), el SQV fue suspendido en el paciente número 12 a los nueve meses de tratamiento con terapia cuádruple (361mg/dl) y en el paciente número seis a los 6 meses de tratamiento por presentar niveles de triglicéridos de 908mg/dl . Cuatro pacientes presentaron hipercolesterolemia (309 mg/dl ($253\text{--}444\text{ mg/dl}$)) siendo severa solo en un caso (paciente número uno) con valor de 440mg/dl , por lo que se suspendió el SVQ a los 12 meses de tratamiento. El paciente número dos presentó hiperglucemia de 110mg/dl , y dos pacientes elevación leve de las transaminasas séricas. El paciente once fue internado por presentar "cor anémico" con hemoglobina de 2.7gr/dl ameritando transfusión de tres paquetes globulares y doce semanas de administración de eritropoyetina, en este paciente además la dosis de ZDV y 3TC fueron ajustadas a las dosis terapéuticas mínimas

Evaluación de la adherencia al tratamiento. En el grupo de pacientes sin experiencia previa con antirretrovirales incumplimiento terapéutico ocurrió en dos casos. Uno de estos pacientes fue eliminado del estudio debido a que el tutor no administraba de manera adecuada el tratamiento, no conocía las dosificaciones ni los horarios de administración de manera persistente, y a pesar de haber realizado instrucción detallada para la administración del tratamiento el tutor no corrigió dichas fallas. En este paciente la reducción inicial de la carga viral (a los 3 meses de tratamiento) fue discreta (0.2 Log_{10}) y fue seguida por un incremento progresivo. Después de orientación y adiestramiento con apoyo psicológico, se pudo corroborar un mejor cumplimiento, no obstante la carga viral fue persistentemente alta después de seis meses de la administración adecuada del tratamiento. Debido a esto, la falla al tratamiento se consideró que fue secundaria a la falta de adherencia inicial. El tratamiento fue cambiado a la combinación de Stavudina (d4T), Didanosina (ddI), Nevirapine e Indinavir. En la paciente número seis la administración de RTV fue suspendida por la madre durante dos meses debido a que la niña no aceptaba el medicamento, sin embargo, posteriormente fue administrado de manera correcta, tolerándolo adecuadamente.

En el grupo con exposición previa a antirretrovirales se confirmó falla en la administración de los fármacos en la paciente siete. El incumplimiento fue sospechado porque la paciente

no presentaba disminución de la carga viral a nueve meses de iniciado el tratamiento, se documentó que el padre no administraba los medicamentos en los horarios que se le indicaban, después de esto la paciente quedó bajo el cuidado de una tía la cual administró en forma correcta el tratamiento. Debido a esto, las evaluaciones de esta paciente fueron incluidas en el estudio a partir de haber documentado un buen cumplimiento terapéutico. La paciente número seis del grupo con exposición previa a antirretrovirales, presentó un rebote en la CV de $1.4 \log_{10}$ a los seis meses de iniciado el tratamiento con disminución en la cuenta de linfocitos CD4+. Mediante interrogatorio dirigido a la madre se pudo confirmar que el RTV había sido suspendido a los tres meses de haberse iniciado este medicamento durante cuatro meses, lo cual coincidía con el rebote en la carga viral y decremento en la cuenta de CD4+ descritos.

DISCUSION

La respuesta virológica fue adecuada en ambos grupos evaluados, no obstante la reducción en la carga viral fue más rápida y más profunda en los pacientes que no habían sido expuestos previamente a fármacos antirretrovirales (Figura 4). Varios estudios en adultos han documentado una mejor respuesta virológica en los pacientes sin exposición previa a medicamentos antirretrovirales (9-12); no obstante, salvo una presentación en una reunión internacional, no existen estudios publicados al respecto en niños. En el resumen de dicha presentación, 13 niños sin exposición previa a antirretrovirales tuvieron una mejor respuesta virológica e inmunológica cuando fueron comparados con la respuesta obtenida en 44 niños con tal exposición. Estos niños fueron tratados con la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa más RTV o Nelfinavir (13).

Puesto que varios estudios han demostrado que los pacientes con reducciones de la carga viral por encima del límite de detección (400 copias/ml) tienen un mayor riesgo de falla virológica, debido a que la replicación del VIH en presencia de drogas antirretrovirales permite la selección de mutantes resistentes (14-17,24), la respuesta más rápida y más profunda en los niños sin exposición previa a antirretrovirales resulta ser importante. Los pacientes sin experiencia previa con antirretrovirales del presente estudio, alcanzaron

niveles indetectables de carga viral más rápidamente que los pacientes previamente expuestos a tratamiento antirretroviral. Se ha demostrado que entre más tempranamente se logran las reducciones virológicas máximas, mayores son las probabilidades de una adecuada respuesta a largo plazo. (10,12,23)

En el grupo de pacientes con exposición previa a antirretrovirales, la mayoría de los niños había recibido dos o tres esquemas previos de tratamiento con análogos nucleósidos por tiempo prolongado, y en la mayoría de ellos el esquema anterior inmediato de tratamiento antes de entrar al estudio incluía un IP asociado a dos nucleósidos (SQV más ZDV y ddI). Debido a esto, la adecuada respuesta virológica observada en los dos grupos sugiere que con terapia antirretroviral potente es posible lograr una supresión prolongada de la viremia en niños, independientemente de la exposición previa a antirretrovirales, y posiblemente también a SQVcgd. En este sentido el tratamiento cuádruple del presente estudio podría ser considerado como un esquema antirretroviral de salvamento. A pesar de la información escasa sobre terapias de salvamento, sobre todo en niños, uno de los esquemas de salvamento actualmente recomendados en caso de falla a esquemas que incluyen SQV, consiste en el inicio de dos nuevos ITRN más la asociación RTV-SQV. Con terapia combinada incluyendo estos dos IP se ha logrado supresión virológica prolongada en pacientes adultos con y sin experiencia previa con IP. (12,23,25,26) En un estudio retrospectivo y descriptivo de 71 niños que habían recibido previamente terapia antirretroviral considerada como "intensa" y que incluía IP, se observó una respuesta virológica e inmunológica "adecuada" con tratamiento combinado que incluía IP en el 78% de ellos, alcanzando niveles no detectables de CV el 40%. (27)

Como con la respuesta virológica, la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral evaluado fue mejor en el grupo de niños no expuestos con anterioridad a medicamentos antirretrovirales. Esto sugiere que la mejoría de la respuesta inmune celular es superior con este esquema de tratamiento en los pacientes no expuestos a antirretrovirales antes de iniciar la terapia combinada. Cabe señalar que el motivo del cambio de tratamiento en los siete pacientes del grupo con exposición previa fue falla al tratamiento. El consenso a nivel internacional es que el primer esquema de tratamiento antirretroviral resulta ser el más

importante; así la elección de este tratamiento debe incluir una combinación de drogas lo suficientemente potente para lograr supresiones virológicas máximas, para de esta manera favorecer una mejor reconstitución del sistema inmune (1,2,14,15), ya que una vez ocurrida falla a un primer esquema de combinación las posibilidades de una respuesta adecuada se reducen de manera significativa. (1,2,14) Estudios realizados en adultos han demostrado que la reconstitución inmune requiere supresión sostenida de la replicación viral.(28) Aunque existe poca información sobre reconstitución inmune en niños en tratamiento antirretroviral combinado, uno de los dos niños reportados por Sharland y col. no presentó mejoría prolongada en los marcadores inmunológicos, lo cual se asoció con el “rebote” de la carga viral. (29)

Aunque la respuesta clínica, evaluada por la ganancia de peso corporal y talla, fue adecuada y similar en los dos grupos evaluados, esta respuesta fue también mejor en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales. Esta respuesta adecuada en ambos grupos puede ser explicada también por la elevada potencia antirretroviral del esquema de tratamiento estudiado, ya que al lograr tempranamente reducciones virológicas máximas se favorece una más rápida recuperación del sistema inmune, con la consecuente reducción en la frecuencia y severidad de infecciones por gérmenes oportunistas, lo cual a su vez reduce o elimina este factor como un impedimento para el adecuado crecimiento y desarrollo de los niños. Esto no ocurriría con esquemas antirretrovirales menos potentes, como se demostró en los primeros años de la era de la terapia antirretroviral. (1,2)

Con respecto al neurodesarrollo, los dos niños con retraso del 40 y 55% al inicio del estudio en el grupo de pacientes sin experiencia previa, presentaron una recuperación progresiva a través del seguimiento. En cambio, uno de los niños con exposición previa a antirretrovirales, quien tenía un retraso severo del 70% en su neurodesarrollo, no presentó recuperación durante el seguimiento. A pesar de estos datos, no se pueden establecer conclusiones con respecto a diferencias en el neurodesarrollo entre pacientes con y sin exposición previa a antirretrovirales debido al número pequeño de pacientes en el presente estudio. En el resto de los pacientes de ambos grupos la evaluación del neurodesarrollo fue normal para la edad tanto al inicio como durante el seguimiento

La prevalencia de encefalopatía en diferentes series de niños con infección por VIH, tanto asintomáticos como con síntomas leves a severos, es menor del 20%. No obstante, como lo demostraron los estudios realizados por Blanche y Lesgold (30-31), esta complicación es más frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada. Brouwers y cols. demostraron que la administración de zidovudina en infusión continua en niños infectados con VIH y encefalopatía, mejoraba la función neuropsicológica a los seis y doce meses de tratamiento. A pesar de que antes de contar con terapia antirretroviral la encefalopatía en niños con VIH/SIDA se presentaba hasta en el 12% de los pacientes, el empleo actual de tratamiento altamente efectivo en pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA ha disminuido la frecuencia de encefalopatía en cualquiera de sus modalidades. El método empleado en el presente estudio fue la prueba de Denver, la cual evalúa el neurodesarrollo en pacientes menores de 6 años de edad, en las áreas personal-social, adaptativa, lenguaje y motora, se optó por emplear este método ya que es una prueba de aplicación rápida, sencilla y estandarizada para la evaluación de pacientes con probable afectación neuromotriz.

Aunque la ocurrencia y severidad de infecciones por gérmenes oportunistas, así como el número de hospitalizaciones y los días de hospitalización requeridos para el tratamiento de dichos eventos, fueron similares en ambos grupos, la frecuencia y severidad de las infecciones por oportunistas fueron bajas en la presente cohorte de niños. (28,29) Esta adecuada respuesta clínica es también debida, probablemente, a la elevada potencia antirretroviral del esquema combinado utilizado en estos niños. En un estudio previo realizado por los autores del presente estudio, no se encontró diferencia en el número de eventos por oportunistas entre dos esquemas de tratamiento antirretroviral combinado, no obstante haber encontrado diferencias claras en cuanto a respuesta virológica e inmunológica. En dicho estudio, además, se observó una reducción significativa al comparar el número de eventos infecciosos por oportunistas antes y después del inicio de inhibidores de proteasa en una cohorte de niños.

En cuanto a los efectos secundarios atribuibles al esquema utilizado lo predominante fue la presencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, de primera intención se realizó

modificaciones en la dieta así como realización de ejercicio, pero a pesar de los cambios dietéticos tres pacientes del grupo sin exposición previa persistían con elevación de los lípidos y colesterol por lo que a estos pacientes se les realizó modificación en el esquema antirretroviral, suspendiendo SQV, la decisión de suspender SQV fue debido a que estos pacientes eran tratados con la presentación en forma de cgd que como es conocido tiene biodisponibilidad menor de 4% y haberlos manejado con esquema triple que solo incluyera este IP se considera inadecuado por su baja potencia. Hasta el momento se desconoce la prevalencia de hiperlipidemia asociada al uso de IP, por lo tanto las recomendaciones en cuanto al manejo de esta entidad son escasas, de primera intención se deben realizar modificaciones en la dieta la cual sólo debe aportar grasas polinsaturadas y de preferencia monosaturadas con lo cual se puede llevar a una reducción de lípidos y colesterol en un 20 a un 30%. en niños mayores de 8 años se puede emplear la colestiramina para mantener niveles de colesterol por debajo de 180mg/dl y como medicamentos de segunda elección la utilización de fibratos, sin embargo no existen estudios que apoyen la utilización de estos medicamentos en pacientes en edad pediátrica.

Los resultados del presente estudio demuestran que la respuesta virológica e inmunológica al tratamiento antirretroviral combinado, son mejores en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales, por lo que el primer tratamiento de cualquier paciente debe consistir en una combinación con elevada potencia antirretroviral. Además, la respuesta clínica al tratamiento antirretroviral combinado, evaluada por el crecimiento pondero-estatural de los niños con infección por el VIH, también es superior en los pacientes sin exposición previa a antirretrovirales que en aquellos con tal exposición. A pesar del número limitado de pacientes del presente estudio, se puede concluir que la terapia combinada con dos IP tiene un impacto significativo, no solo sobre los parámetros virológicos e inmunológicos, sino también en la evolución clínica de los niños con infección por el VIH, lo cual sostiene la recomendación reciente de ofrecer tratamiento combinado que incluye IP para el tratamiento de estos niños. No obstante, se requieren más estudios en pacientes pediátricos, sobre todo ensayos controlados, para poder determinar el uso óptimo de la terapia antirretroviral altamente activa en niños.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Working Group on Antiretroviral Therapy, National Pediatric Resource Center. Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998;47 (RR-5):1-82.
2. Saéz-Llorens X, Ramilo O Early experience with protease inhibitors in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:728-38.
3. Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K, Danker W, Nielsen K, Gersten M, Kerr B: Treatment of human immunodeficiency virus 1-Infected infants and children with the protease inhibitor Nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis* 1998;28 1109-18.
4. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval FR, Mariotti M, Thauvin M, Lerable J, Salpêtrier J. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1998;177:1541-8.
5. Vanhems P, Lambert J, Cooper D, Perrin L, Carr A, Hirschel B. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 1998;26:323-9
6. Melvin AS. Antiretroviral therapy for HTV-infected children toward maximal effectiveness. *Pediatr Infect Dis* 1999;18.
7. Pelton SI, Johnson D, Chadwick E, Baldwin Z, Yogev R: A one year experience: T cell responses and viral replication in children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with combination therapy including ritonavir. *Pediatr Infect Dis* 1999;18:650-652
8. Cooper DA. Therapeutic strategies for HIV infection- Time to think hard. *NEJM* 1998;339:1319-21
9. Yu G, Clendeninn NJ, Quart B, Greenberg L, Chang Y. Viral load level during treatment with VIRACEPT combination treatment as predictor of response and guidance for treatment choice strategy (Abstract 123000), 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998.
10. Moyle O. Study of protease inhibitor combination in Europe (SPICE). saquinavir soft gelatin capsule (SQV-SGC) plus nelfinavir (NFV) in HIV-Infected individuals (Abstract 12222) 12th World AIDS Conference, Genova, Suiza, 1998.

- 11 Gisolf EH, Wolf F, Pelgrom J. Treatment of ritonavir (RTV)/Saquinavir(SQV) versus RTV/SQV/Stavudine(d4T) (the Prometheus study): Preliminary results (Abstract 12274). 12th World AIDS Conference, Genova, Suiza, 1998.
- 12 Kirk O, Katzenstein TL, Gerstoft J, Mathiesen L, Nielsen H, Pedersen C. Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has short-term. Antirretroviral efficacy: a randomized trial AIDS1999; 13:F9-F16.
- 13 Westby M, Watkins M, Drake J, Wills B, Cammack N, Sharland M. Changes in immune-parameters in HIV-1 infected children during highly active anti-retroviral therapy (HAART) (Abstract P312). 4th International congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Reino Unido, 1998.
- 14 Flexner C. HIV-Protease inhibitors. N Engl J Med 1998;338: 1281-1292.
- 15 Deeks SG, Smith M, Holodny M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians JAMA 1997;227: 145-53.
- 16 Kitchen VS, Skinner C, Ariyothi K. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. Lancet 1995;345:952-5.
- 17 Danner SA, Carr A, Leonard JM. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. N Engl J Med 1995;333: 1528-1533.
- 18 Palacios SG, Alvarez y Muñoz MT, Ramirez RA, Miranda NMG, Solorzano SF, Muñoz HO. Association of Saquinavir with two nucleoside analogs in the treatment of HIV disease in children. ICAAC 1998, I-1, 156.
- 19 Mueller BU, Nelson RP, Sleasman J, Zuckerman J, Ciozzi M, Steinberg SM. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children human immunodeficiency virus infection Pediatrics1998;101:335-343.
- 20 Purswani M, Johann-Liang R, Cervia J, Noel GJ. Effect of changing antiretroviral therapy on human immunodeficiency virus load: experience with fifty-four perinatally infected children. Pediatr Infect Dis J 1999;18:512-16.
- 21 Wintergerst U, Hoffmann F, Solder B, Notheis O, Petropoulou T, Eberle J. Comparison of two antiretroviral triple combination including the protease inhibitor indinavir in children infected with human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J 1998;17:495-9.
- 22 Melvin AS, Mohan KM, Manns LA, Edelstein RV, Frenkel L. Clinical, virologic and

immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors *Pediatr Infect Dis* 3 1997;16:968-74.

23. Rhone SA, Hogg RS. The antiviral effect of zidovudine and zalcitabine in combination among HIV-infected adults, results from a community based study *AIDS* 1998;12:619-624.

24. Wong JK, Gunthard HF, Havlir DV, et al. Reduction of HIV-1 in blood and lymph nodes following potent antiretroviral therapy and the virologic correlates of treatment failure *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12574-12579.

25. Gulick RM. Salvage therapy *AIDS clinical care*. 1999;11:71-78.

26. Palafox GVL, Palacios SGC, Solórzano SF, Alvarez MMT. Respuesta a dos esquemas subsecuentes de tratamiento antirretroviral combinado en una cohorte de niños con infección VIH/SIDA. Tesis de especialidad en Pediatría, 1998.

27. Feingold A, Rutstein R, Meislich D, Brown T, Ruddy B. Pediatric protease inhibitor therapy in a clinical setting. 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Denver, November 12-15, 1998.

28. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Mohand H, Autran M. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease *Lancet* 1998;351:1682-86.

29. Sharland M, Watkins A, Dalgleish A, Cammack N, Westby M. Immune reconstitution in HAART-treated children with AIDS.

30. Michelet C, Arvieux C, Francois C, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment *AIDS* 1998;12:1815-1822.

31. Rodriguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, et al. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 1998;3:229-231.

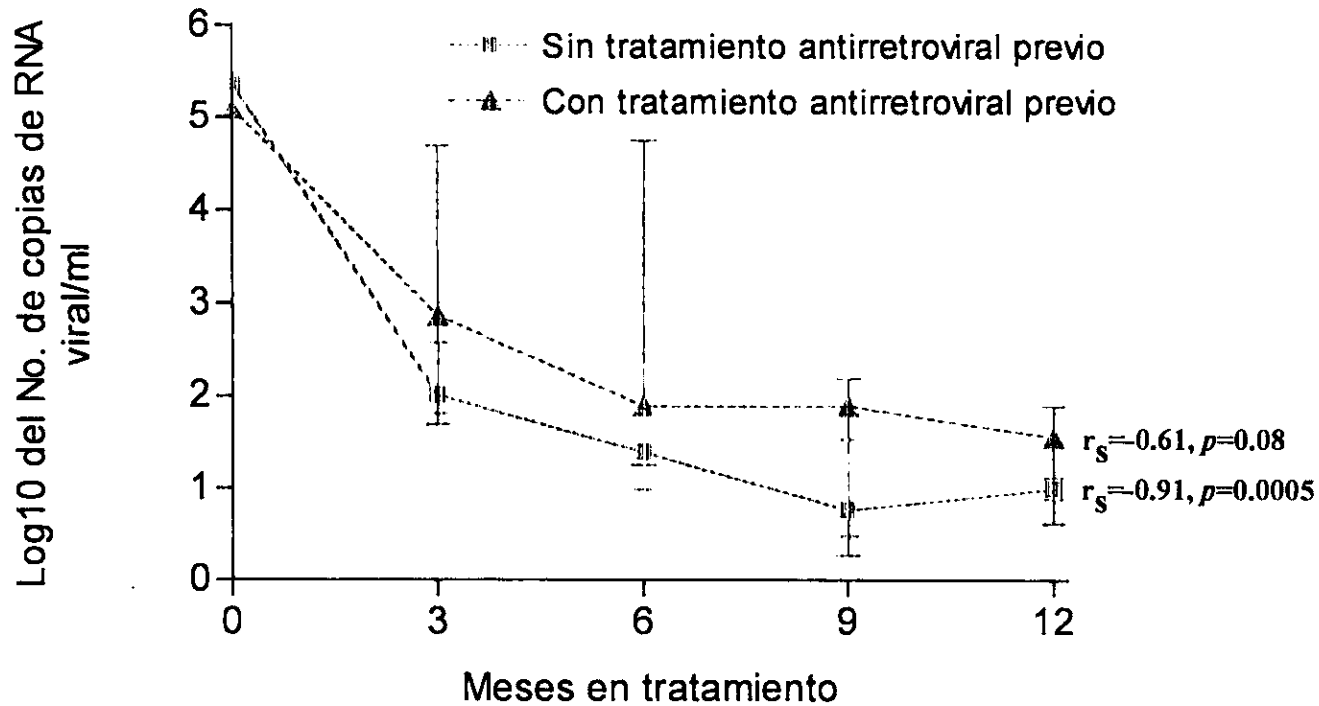


Figura 1. Carga viral plasmática de 19 niños en tratamiento con RTV+SQV+ZDV+3TC, de los cuales 12 no tenían exposición previa y 7 con exposición previa a antirretrovirales.

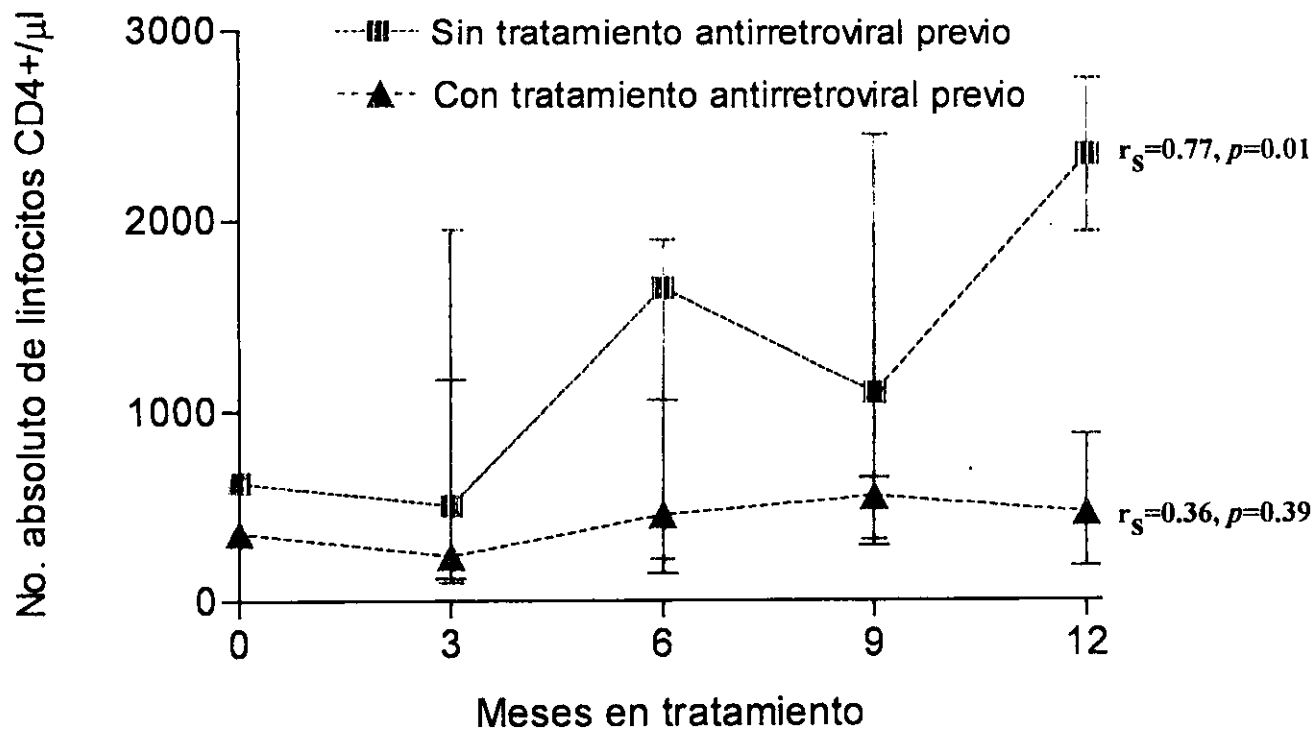


Figura 2. Conteo absoluto de linfocitos CD4+ de 19 niños en tratamiento con RTV+SQV+ZDV+3TC, de los cuales 12 no tenían exposición previa y 7 con exposición previa a antirretrovirales.

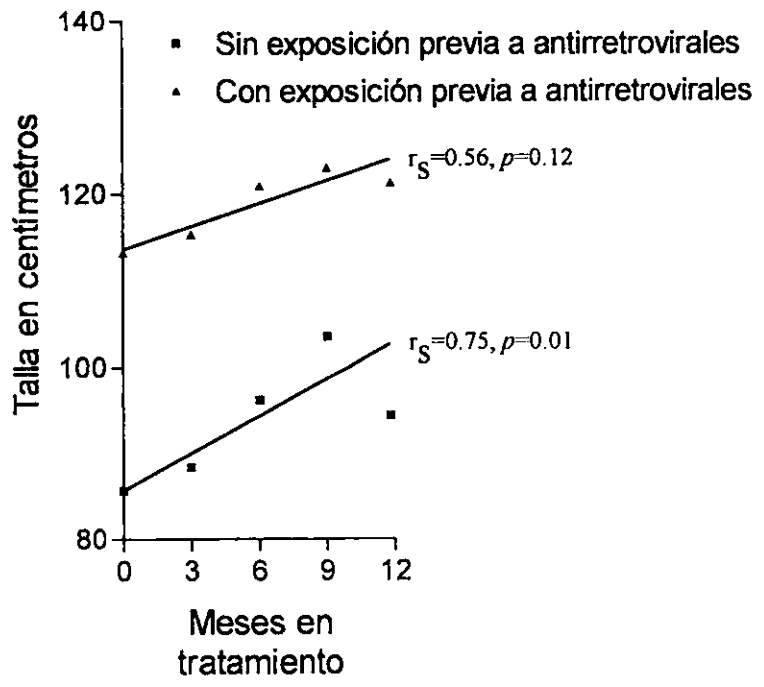
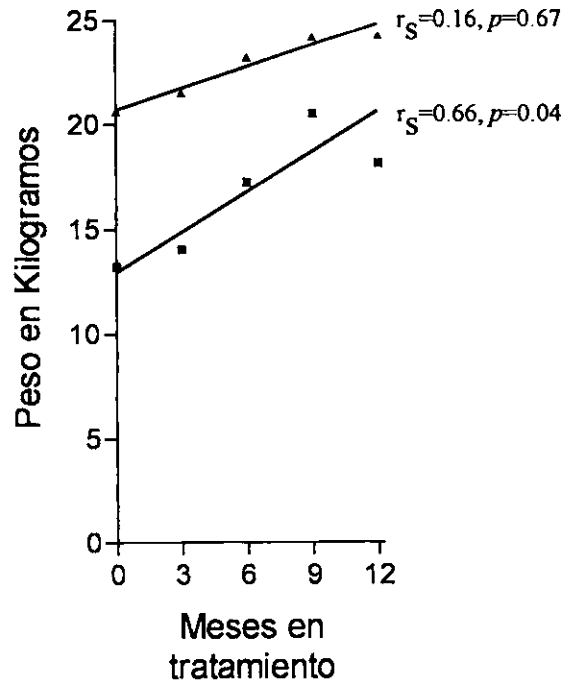


Figura 3. Curva de regresión de las mediciones de peso y talla durante el tratamiento combinado con RTV+SQV+ZDV+3TC en 12 niños sin exposición previa y 7 con exposición previa a antirretrovirales

Figura 4. Disminución en la carga viral en pacientes con y sin exposición previa a antiretrovirales

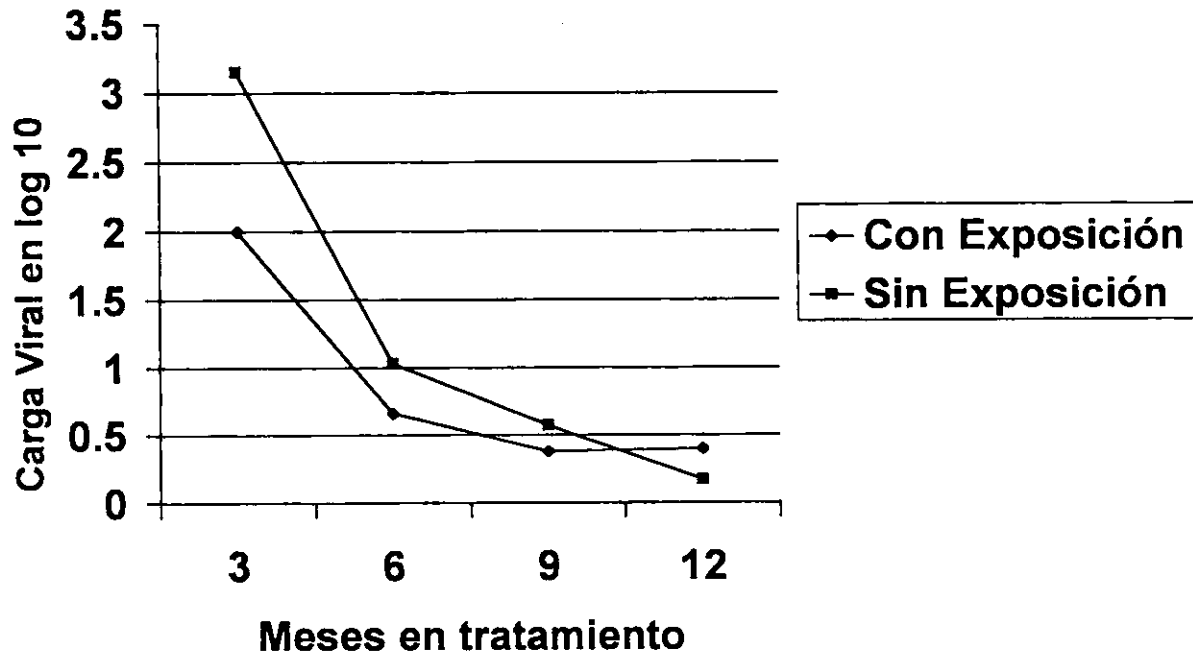


Tabla 1. Características basales de 12 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 sin exposición previa a antiretrovirales.

No.	Edad (años)	Sexo	Categoría*	Trasmisión	Copias RNA de VIH/ml en plasma (log ₁₀)	Cuenta absoluta de linfocitos CD4+ (Células/mm ³)
1	1	F	N1	Vertical	5.83	2309
2	3	M	C3	Vertical	6.11	473
3	13	M	C3	Vertical	4.95	172
4	7	M	C3	Vertical	5.27	18
5	10	M	A3	Vertical	5.47	63
6	3	F	A1	Vertical	3.95	1888
7	1	M	B2	Vertical	6.06	780
8	1	M	N2	Vertical	4.69	920
9	2	F	A3	Vertical	4.77	400
10	1	F	A1	Vertical	5.85	2553
11	2	M	A2	Vertical	4.69	316
12	4	M	N3	Vertical	5.48	218

* Categoría Clínica-Immunológica definida por el centro para el control y prevención de enfermedades infecciosas (CDC Atlanta).

Tabla 2. Características basales de 7 pacientes pediátricos con exposición previa a antiretrovirales.

No.	Edad (años)	Sexo	Categoría*	Trasmisión	Copias por ml RNA en plasma (log ₁₀)	Cuenta absoluta de linfocitos CD4+ (Células/mm ³)
1	6.5	F	C2	Vertical	5.6	227
2	1.4	M	C3	Vertical	6.8	139
3	2.8	F	A2	Vertical	4.5	769
4	14.9	M	C3	Horizontal	5.0	13
5	16	M	B3	Horizontal	4.2	0
6	2	F	A2	Vertical	5.8	533
7	11	F	C3	Vertical	6.0	300

TABLA 3. FRECUENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON Y SIN EXPOSICION PREVIA A ANTIRRETROVIRALES.

SIN EXPOSICION PREVIA		CON EXPOSICION PREVIA	
Tipo de infección oportunista	No de eventos	Tipo de Infección oportunista	No de eventos
Otitis media	4	Otitis media	5
Neumonía intersticial	3	Neumonía intersticial	2
Neumonía comunitaria	4	Neumonía comunitaria	3
Neumonía por <i>P. carinii</i>	1	Neumonía nosocomial	1
Neumonía intersticial linfoidea	1	Aspergilosis pulmonar	1
Estomatitis herpética	1	Estomatitis herpética	1
Bacteremia a través de catéter	1	Infección en sitio de entrada de catéter permanente	1
Varicela	1	Esofagitis candida	1
Varicela persistente	1	Mielosupresión/fiebre	1
Diarrea aguda	2		
Diarrea prolongada	1		
Giardiasis/Trichuriasis	1		
TOTAL	21		18