

AVANCES EN LA INFECCIÓN VIH EN PEDIATRÍA

Juncal Echeverría Lecuona

Neonatología. Hospital Donostia

En la tercera década de la infección VIH, las nuevas terapias antirretrovirales han transformado la enfermedad de mortal a crónica. La realidad actual es reconocer que el principal y único enemigo del VIH es la **PREVENCIÓN**. Este concepto de prevención ha adquirido un importante éxito en la **transmisión madre-hijo**.

Conceptos de Transmisión Vertical (TV): Sabemos que la transmisión VIH madre-hijo se puede producir durante el embarazo y parto; posteriormente en el periodo postparto a través de la secreción láctea. Existen factores maternos, virales, placentarios y obstétricos que influyen en la TV.

El estado clínico materno y su carga viral son dos factores importantes. Niveles bajos de CD₄, y carga viral elevada aumentan el riesgo de TV, si bien resultados del estudio PACTG 185 demuestran que no existe un nivel de CV-VIH por encima del cual la tasa de TV sea del 100%, ni se puede asegurar un umbral de CV-VIH por debajo del cual no hay TV.^{1,2}

¿Por qué atraviesa el VIH la barrera placentaria? El citotrofoblasto placentario actúa de barrera durante el embarazo, al avanzar la gestación y afinarse la capa del mismo, aumenta la susceptibilidad de atravesar dicha barrera, siendo el momento de mayor riesgo al final del embarazo y durante el parto; una corioamnionitis y alteraciones histológicas placentarias, procedimientos invasivos durante el embarazo (amniocentesis, foliculocentesis, etc), así como el tiempo de bolsa rota, incrementan la tasa de TV.³

En la modalidad de parto existe consenso en el concepto de que la cesárea ya no es requisito para prevenir la TV en mujer VIH, controlada, tratada y con carga viral indetectable.⁴

Por su eficacia está adquiriendo gran protagonismo el tratamiento antirretroviral durante el embarazo, intraparto y al RN durante 45 días; aconsejando realizar en la madre infectada, profilaxis antirretroviral con AZT iv intraparto y AZT oral durante 45 días al RN incluso cuando la CV-VIH materna sea indetectable. En los casos de mujer infectada no tratada o no controlada y diagnosticada en el parto, el tratamiento al RN deberá ser con triple terapia (AZT, 3TC, Nevirapina) durante 45 días.^{5,6}

Criterios serológicos de la infección VIH en el niño: Los criterios diagnósticos se apoyan en los resultados de CV-VIH, PCR-VIH, y Ag24 junto con la evolución de los Ac VIH.

La presencia de a **Ac VIH** en edades superiores a **18 meses** es **criterio diagnóstico** independientemente del resto de resultados.

La presencia de **Ag24, PCR-VIH o CV-VIH** son criterios diagnósticos de infección, independientemente de la edad del niño; si bien su negatividad durante los primeros meses no excluye la infección VIH, su **negatividad mantenida** desde el nacimiento, con dos determinaciones en un intervalo de tres meses, en un niño Ac VIH (+), nos está indicando ausencia de infección, correlacionándose en la práctica con negatividad serológica a Ac VIH a los 12-18 meses de edad.

En los niños infectados VIH (+), los estudios serológicos de (PCR-VIH, CV-VIH o Ag24) son útiles para la evolución clínica y conocimiento de la eficacia del tratamiento. Sus negatividades indican infección VIH bien controlada. Estas determinaciones junto con valores de CD₄ y estudio de resistencias, son los pilares para el control, seguimiento y conducta terapéutica.

Terapia antirretroviral

Los niños infectados por VIH también se han beneficiado de los avances en los conocimientos de la propia infección, técnicas diagnósticas y de los tratamientos antirretrovirales del momento, igual que los adultos.

¿Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en el niño? En el lactante con edad inferior a 12 meses y puesto que el valor predictivo de los parámetros virológicos e inmunológicos es menor en los niños, se aconseja iniciar la terapia tan pronto como se confirme el diagnóstico (Ag24 +, PCR-VIH +, CV>1000 copias/ml); en el niño mayor de un año con diagnóstico tardío el inicio dependerá de su estadio inmunológico, siempre que el riesgo de progresión clínica sea pequeño (carga viral baja).⁷

¿Qué terapia de inicio utilizar? En la actualidad existe unanimidad en el uso de la terapia combinada, triple o cuádruple, asociando 2 inhibidores de transcriptasa inversa

nucleósidos (ITIN) con 1 no nucleósido (ITINN) o un inhibidor de proteasa (IP), dependiendo de las características inmunológicas y virológicas del niño.⁸

Dadas las peculiares características del sistema inmunitario del niño los criterios de controles evolutivos varían según la edad. Por tratarse de una primoinfección en un sistema inmunitario inmaduro la capacidad de frenar al virus está limitada, observándose cargas virales más altas y durante un periodo más prolongado desde la primoinfección. La depresión de los CD₄ observada en los niños, partiendo de cifras más elevadas en los primeros meses de la vida, viene compensada por una mayor funcionalidad del timo en el niño, mejorando su recuperación inmunológica tras el tratamiento antirretroviral.^{9, 10}

Un capítulo importante al instaurar la terapia antirretroviral en el niño es su adherencia. Numerosos factores pueden influir en la concentración del fármaco, destacando la dosis, edad, ingesta, absorción, metabolismo y aclaramiento, junto con interacción de otros medicamentos.

¿Cómo se mide la efectividad de la terapia? Cuantificando los CD₄, número de copias de CV y detección de resistencias. Recientemente y en base a conocer la eficacia de los diferentes antirretrovirales en cada paciente, se está investigando sobre monitorización terapéutica de NIVELES DE FÁRMACOS, utilizando tres conceptos básicos: concentración del fármaco en plasma (C_{valle}), concentración necesaria para inhibir el virus (CI) y cociente de inhibición (IQ). $IQ = C_{valle}/CI$.¹¹

Interpretación de las Resistencias en la práctica clínica: La aparición de resistencias evidencia un fracaso terapéutico. El estudio genotípico basado en técnicas de cuantificación del genoma viral, identifica mutaciones implicadas en la pérdida de sensibilidad al fármaco, es el utilizado en la práctica clínica. El estudio fenotípico hace una valoración directa de la sensibilidad a los fármacos, pero sus técnicas son caras y complejas en el momento actual.^{12, 13}

Salvando estas dificultades señaladas, estamos observando que los niños VIH (+) que se han beneficiado de las terapias antirretrovirales van creciendo y desarrollando dentro de la normalidad y están llegando a la adolescencia.¹⁴

En los últimos años se observa que junto con la evolución crónica de estos pacientes comienzan a manifestarse algunos efectos secundarios derivados de las propias terapias antirretrovirales. La terapia de alta eficacia (TARGA) frena la replicación viral con disminución de la morbimortalidad por efecto del virus, pero contribuye a la aparición de efectos adversos englobados en el concepto de toxicidad mitocondrial, con mayor

evidencia en el uso de inhibidores de transcriptasa (ITI). Alteraciones lipídicas con afectación global del metabolismo lipídico junto con una distribución anómala del panículo adiposo (lipodistrofia) están descritas en adultos y en algunos niños; alteraciones del metabolismo glicídico principalmente diabetes insulín resistente, o la acidemia láctica, manifestación más grave de la toxicidad mitocondrial, son otros de los efectos adversos del TARGA.^{15, 16}

Para atenuar estos efectos se planteó la modalidad de vacaciones terapéuticas en pacientes con CV-0 y normalidad inmunológica, pero se debe tener presente el concepto de que el virus mientras está en el reservorio también crea resistencias, por lo que la combinación prevacacional de fármacos puede dejar de ser útil al reiniciar el tratamiento.

Hacia donde vamos

Desde el punto de vista pediátrico y en nuestro medio debemos conseguir erradicar la infección VIH en el niño, detectando la infección en la mujer embarazada y evitando con el tratamiento antirretroviral, la transmisión VIH madre-hijo. En un intento de llegar a TV cero, los test rápidos para el diagnóstico intraparto, pueden ser de gran utilidad en los casos de madres no diagnosticadas previamente y por tanto no tratadas, pudiendo administrar al RN de madre VIH (+) triple terapia antirretroviral y evitar la TV.⁶

En los niños ya infectados se deben conseguir terapias combinadas de fácil administración y pocos efectos secundarios entre las que deberán estar incluidas las vacunas terapéuticas.

En la adolescencia la prevención de la transmisión heterosexual, con información a través de adolescentes líderes cubrirá los frentes en los que la pediatría tiene que luchar para conseguir vencer al VIH.

Un mejor conocimiento del virus que nos permita conseguir una vacuna preventiva sigue siendo la asignatura pendiente.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mofenson LM. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *New England J Med* 1999; 341:385-393.
- ² García PM, Kalish IA, Pitt J, Cols. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *New Engl J Med* 1999; 341:394-402.
- ³ The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a metaanalysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15:357-68.
- ⁴ The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-9. Erratum appears in *Lancet* 1999 mayo 15;353 (9165): 1714.
- ⁵ CDC Control and Prevention, Perinatal Guidelines Working group: Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and reducing perinatal HIV-1 transmission in US. *MMWR* 1998; 47: 1-30.
- ⁶ Iribarren JA. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. En *Infección por VIH 2001* Ed Doyma SA 2002; 119-167.
- ⁷ DHHS. Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en la infección Pediátrica por VIH. Agosto 2001 [Http://www.hivatis.org](http://www.hivatis.org).
- ⁸ Purswani M, Johann-Liang R, Cervia J, Noel GJ. Effect of changing antiretroviral therapy on human immunodeficiency virus viral load: experience with fifty-four perinatally infected children. *Pediat Infect Dis J* 1999; 18(6): 512-6.
- ⁹ PENTA 1 Pediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA). HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. *AIDS* 1998; 12: F1-F8.
- ¹⁰ Gibb D., Klein N De Rosi A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-infected children *Lancet* 2000; 355: 1331-2.
- ¹¹ García MA. Relación de niveles plasmáticos y resistencias. En : *Infección por VIH 2001* Ed Doyma SA 2002; 169-198.
- ¹² Recomendaciones-consenso sobre resistencias. [Http://www.gesidaseime.com](http://www.gesidaseime.com)
- ¹³ Drug Resistance Mutations Group. Update on drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in HIV Medicine* 2001; 9: 6.
- ¹⁴ Martino M, Tobo PA, Balducci M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 284: 190-197.
- ¹⁵ Carr A, Cooper DA. Adverse effects on antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356 (9239): 1423-1430.
- ¹⁶ Mellado Peña MJ. Lipodistrofia y alteraciones metabólicas en niños infectados por VIH. En *Manual de Nutrición y SIDA*. Fundación Wellcome 3ª Edición 2002: 626-647