

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH

GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro: **IMSS-196-10**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

CIE-10: 1 - 13 - B20: Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), resultante en enfermedades infecciosas y parasitarias.

GPC

**Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH
ISBN en trámite**

DEFINICIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuencia final el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una epidemia que se relaciona con la sexualidad, la pobreza, la inequidad y la vulnerabilidad del ser humano. Los primeros reportes sobre la infección se identificaron en población adulta en el año de 1981, sin embargo, existen reportes de casos esporádicos a mediados de la década de los 70s. Con respecto a la población pediátrica, hay evidencia de que los primeros casos de SIDA ocurrieron casi al mismo tiempo que los registrados en adultos; en fechas recientes en algunas regiones del mundo ha adquirido proporciones de pandemia, principalmente en países en desarrollo.

Aunque la patogénesis de la infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH -1) y los principios virológicos e inmunológicos que rigen el tratamiento antirretroviral (ARV) en niños y adultos son similares, hay consideraciones que sólo aplican a lactantes, niños y adolescentes. Esto incluye:

- a) La adquisición de la enfermedad por transmisión perinatal en la mayoría de los niños
- b) Exposición in útero a ARV
- c) Diferencias en marcadores inmunológicos, carga viral, y estrategias serológicas de diagnóstico en lactantes
- d) Cambios en la farmacocinética de acuerdo a la edad
- e) Consideraciones con relación a la presentación del fármaco y su sabor
- f) La adherencia en el paciente pediátrico depende de terceras personas, mientras que en adolescentes está influenciada fuertemente por cambios psicosociales.

Después del primer estudio donde se reportó la eficacia del tratamiento ARV en niños infectados con el VIH tipo 1, se han probado un número importante de nuevos fármacos. Recientemente, las combinaciones de 3 y 4 drogas han probado alta efectividad en supresión de carga viral e incremento significativo de la cuenta de linfocitos TCD4+ y los pacientes que reciben la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) experimentan mejoría clínica importante.

EPIDEMIOLOGIA

La Organización de las Naciones Unidas a través de la Organización Mundial de la Salud, reporta que para el 2009 existían 33.4 millones de personas infectadas con el VIH y que en 2008 2.7 millones

de personas contrajeron la enfermedad. La infección por VIH es actualmente la primera causa infecciosa de mortalidad en el mundo. Cada año mueren 2 millones de individuos por esta causa.

En el 2008 existían más de 2 millones de niños infectados por el VIH y se calcula que cada año se contagian 1200 más. Solo el 45% de las mujeres embarazadas en el mundo tuvieron acceso a tratamiento antirretroviral para evitar el contagio a sus recién nacidos. Para diciembre del 2009 se calculó que existían 2,500,000 menores de 15 años que vivían con VIH en el mundo y de estos 370,000 fueron casos nuevos. Lo que equivale a que cada día se infectan 1000 niños con VIH.

En México, hasta el 15 de noviembre de 2010 se registraron 144,127 casos acumulados, de los cuales 3,353 (2.3%) correspondieron a menores de 15 años. En el Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS) los primeros casos se atendieron en 1983, la tendencia ha sido creciente y para el período de enero de 1983 a junio de 2006, se registraron 32,485 casos acumulados, que representan el 31.7% del total nacional; de acuerdo a un censo efectuado hasta el 31 de Diciembre del 2007, se tienen registrados 20,897 pacientes vivos que son atendidos en los hospitales del Instituto.

DIAGNÓSTICO EN PEDIATRÍA

Consideraciones especiales en recién nacidos y lactantes:

1. Debido a la persistencia de anticuerpos maternos, los lactantes menores de 18 meses de edad requieren pruebas virológicas que detecten directamente el VIH-1 para diagnosticar la infección. Las pruebas virológicas en lactantes con exposición perinatal al VIH-1 se deben realizar a los 14 días; 1-2 meses; y 3-6 meses de edad. Preferentemente PCR para DNA o pruebas para detección de RNA.
2. Las pruebas serológicas para documentar serorreversión en niños expuestos pero no infectados deberán realizarse a los 12-18 meses de edad.
3. En niños mayores de 18 meses de edad, las pruebas serológicas para detección de anticuerpos contra el VIH-1 (ELISA) y su confirmación por Western Blot si pueden utilizarse para diagnóstico. Algoritmo 2 y cuadro 1 y 2.
4. Una prueba virológica positiva (por ejemplo, detección del VIH-1 por cultivo, o reacción en cadena de polimerasa para detección de DNA o pruebas de detección de RNA) indica posible infección y debe ser confirmada repitiendo la misma prueba lo más pronto posible. Algoritmo 1.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.

- Menores a 12 meses iniciar tratamiento antirretroviral en todo lactante menor de 12 meses, sin importar el estadio clínico, porcentaje de CD4+ ni de CV. (Cuadro 3).
- Mayores de 1 año iniciar tratamiento antirretroviral en todo niño mayor de 1 año que cuente con el diagnóstico de SIDA, o con síntomas importantes (categoría clínica C o la mayor porte de las condiciones de la categoría B) sin importar su porcentaje de CD4+ o CV, o en las siguientes condiciones:

1. Iniciar tratamiento ARV en niños mayores de 1 año, con CD4+ <25% en los niños 1-5 años y <350 cel/mm³ en los >5 años, sin importar el estadio clínico ni la CV.
2. Iniciar tratamiento ARV en niño mayor de 1 año, asintomático o con sintomatología moderada (categoría clínica N, A y algunas de B como: evento único de infección bacteriana severa o neumonitis intersticial linfocítica) y que tengan porcentaje de CD4+ >25% (1-5 años) o CD4+ >350 cel/mm³ (>5 años) y CV >100 mil copias RNA/mL.
3. Considerar tratamiento ARV en todo niño mayor de 1 año, asintomático o con sintomatología moderada (categoría clínica N, A y algunas de B como: evento único de infección bacteriana severa o neumonitis intersticial linfocítica) y que tengan porcentaje de CD4+ >25% (1-5 años) o CD4+ >350 cel/mm³ (>5 años) y CV <100 mil copias RNA/mL.

El tratamiento inicial en niños incluyen 3 tipos de esquemas basados en la clase de fármaco utilizado:

1. Basado en ITRnAN (1 ITRnAN más 2 ITRAN)
2. Basado en IP (1 IP más 2 ITRAN)
3. Basados en ITRAN (3 ITRAN).

(Cuadro 3).

ESQUEMA DE INICIO BASADO EN ITRnAN + 2 ITRAN

1. Usar nevirapina en combinación con 2 ITRAN en niños menores de 3 años o aquellos que requieran formulación líquida.
 2. Usar efavirenz de primera elección en combinación con 2 ITRAN en niños de 3 años y más.
 3. Si el paciente fue expuesto a Nevirapina incluso antes del nacimiento el manejo es con Lopinavir/Ritonavir más dos ITRAN.
- Los esquemas recomendados basados en un ITRnAN más dos ITRAN son:
- a. Efavirenz + lamivudina + zidovudina
 - b. Nevirapina + lamivudina + zidovudina
 - c. Efavirenz + didanosina + zidovudina
 - d. Nevirapina + didanosina + zidovudina
 - e. Efavirenz + emtricitabina + zidovudina
 - f. Efavirenz + lamivudina + didanosina

Cuadros 3

ESQUEMAS DE INICIO BASADO EN IP + 2 ITRAN

Recomendaciones para el inicio basado en inhibidores de proteasa (1 IP + 2 ITRAN) :

1. Utilizar lopinavir/ritonavir de primera elección en combinación con 2 ITRAN.
2. En circunstancias especiales en niños mayores de 6 años se recomienda atazanavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir con 2 ITRAN o saquinavir/ritonavir en combinación con 2 ITRAN.
4. No usar de inicio tripanavir y darunavir.
5. Se recomienda no usar saquinavir como único inhibidor de proteasa.

Esquemas de inicio basado en inhibidores de proteasa (1 IP + 2 ITRAN) :

1. Lopinavir/ritonavir + zidovudina + lamivudina.
2. Lopinavir/ritonavir + zidovudina + didanosina
3. Saquinavir/ritonavir + zidovudina + lamivudina.
4. Fosamprenavir/ritonavir + abacavir + lamivudina.
5. Atazanavir/ritonavir + didanosina + zidovudina.

ESQUEMAS DE INICIO BASADOS EN 3 ITRAN.

La combinación de zidovudina + lamivudina + abacavir sólo deberá utilizarse en situaciones donde la interacción medicamentosa impida el uso de los esquemas de inicio primario.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Los estudios paraclínicos que deberán solicitarse antes del inicio del tratamiento son:

- a. carga viral, cuenta de linfocitos TCD4+ (cifra total y porcentaje); citología hemática completa con cuenta diferencial; química sanguínea (incluir: electrolitos, BUN, creatinina, glucosa, enzimas hepáticas, calcio, y fósforo); enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa). En todos los pacientes deberá efectuarse determinación de colesterol y triglicéridos.
- b. El paciente deberá evaluarse cada 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento para realizar interrogatorio dirigido acerca de adherencia, tolerancia y efectos secundarios (algoritmo 3).
- c. Para establecer respuesta al tratamiento inicial se solicitarán linfocitos TCD4+ y carga viral a las 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento.
- d. La vigilancia posterior se deberá realizar cada 3-4 meses evaluando los mismos parámetros iniciales para poder establecer en forma oportuna posibles complicaciones.
- e. Mantener actualizado el esquema de inmunizaciones de acuerdo a la edad y al estado inmunológico.

ESTABLECIMIENTO DE FALLA VIROLÓGICA

Para identificar falla virológica Se debe contar con dos determinaciones de carga viral, con diferencia mínima de una semana. (Algoritmo 3).

Recomendaciones para establecer falla virológica:

1. En pacientes sin tratamiento antirretroviral previo o limitado: disminución de carga viral menor a 1.0 log₁₀ respecto al nivel basal después de 8-12 semanas de tratamiento, o carga viral repetida mayor a 400 copias/ml después de 6 meses de tratamiento.
2. En pacientes con tratamiento antirretroviral previo: disminución de carga viral menor a 1.0 log₁₀ después de 6 meses de tratamiento con un nuevo esquema antirretroviral.
3. En niños que inicialmente habían suprimido la carga viral a niveles indetectables:

detección de carga viral repetida > 50 copias/mL, aunque cargas virales > 1000 /copias/mL en forma persistente son más sugestivas de falla virológica.

4. En niños que tuvieron una respuesta inicial pero sin llegar a niveles indetectables: incremento de la carga viral $> 0.5 \log_{10}$ (incremento de más de 3 veces el valor previo) en niños de 2 o más años, o $> 0.7 \log_{10}$ (incremento de más de 5 veces) para niños < 2 años.

CRITERIOS PARA ESTABLECER FALLA VIROLÓGICA

Para identificar falla virológica Se deben tener dos determinaciones de carga viral, con diferencia mínima de una semana. Algoritmo 3.

Recomendaciones para establecer falla virológica:

1. En pacientes sin tratamiento antirretroviral previo o limitado: disminución de carga viral menor a $1.0 \log_{10}$ respecto al nivel basal después de 8-12 semanas de tratamiento, o carga viral repetida mayor a 400 copias/ml después de 6 meses de tratamiento.
2. En pacientes con tratamiento antirretroviral previo: disminución de carga viral menor a $1.0 \log_{10}$ después de 6 meses de tratamiento con un nuevo esquema antirretroviral.
3. En niños que inicialmente habían suprimido la carga viral a niveles indetectables: detección de carga viral repetida > 50 copias/mL, aunque cargas virales > 1000 /copias/mL en forma persistente son más sugestivas de falla virológica.
4. En niños que tuvieron una respuesta inicial pero sin llegar a niveles indetectables: incremento de la carga viral $> 0.5 \log_{10}$ (incremento de más de 3 veces el valor previo) en niños de 2 o más años, o $> 0.7 \log_{10}$ (incremento de más de 5 veces) para niños < 2 años.

CRITERIOS PARA ESTABLECER FALLA INMUNOLÓGICA

- a) Establecer respuesta inmunológica incompleta cuando un niño con inmunosupresión grave (categoría 3) no mejore el porcentaje de linfocitos TCD4+, al menos 5 % por arriba del nivel basal; o falla para incrementar al menos 50 células/mm³ en niños de 4-6 años después de un año de haber iniciado el tratamiento antirretroviral.
- b) Establecer deterioro inmunológico si hay disminución sostenida del 5% de linfocitos TCD4+ a cualquier edad, o disminución de la cuenta de linfocitos TCD4+ por debajo de la basal en niños mayores de 4-6 años.

CRITERIOS PARA ESTABLECER FALLA CLÍNICA.

- a. Si un niño presenta deterioro neurocognitivo progresivo.
- b. Si tiene falla para crecer: disminución persistente en la velocidad de crecimiento a pesar de apoyo nutricional adecuado y sin otra explicación.
- c. Si tiene infecciones o enfermedades recurrentes o graves: infecciones o enfermedades definitorias de SIDA.

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN CASO DE FALLA.

Existen ensayos clínicos que proponen esquemas en caso de falla, los resultados son variables y no se pueden generalizar. Así, la mayoría de las recomendaciones están basadas en consenso y deberán individualizarse, por ejemplo, cuando se pretenda utilizar nuevos fármacos con el mismo sitio de acción como tipranavir, darunavir, fosamprenavir o bien con nuevos sitios de acción como maraviroc y raltegravir. En estos casos es recomendable buscar asesoría o referir al paciente a un centro especializado que cuente con infectólogos pediatras con experiencia en resistencia.

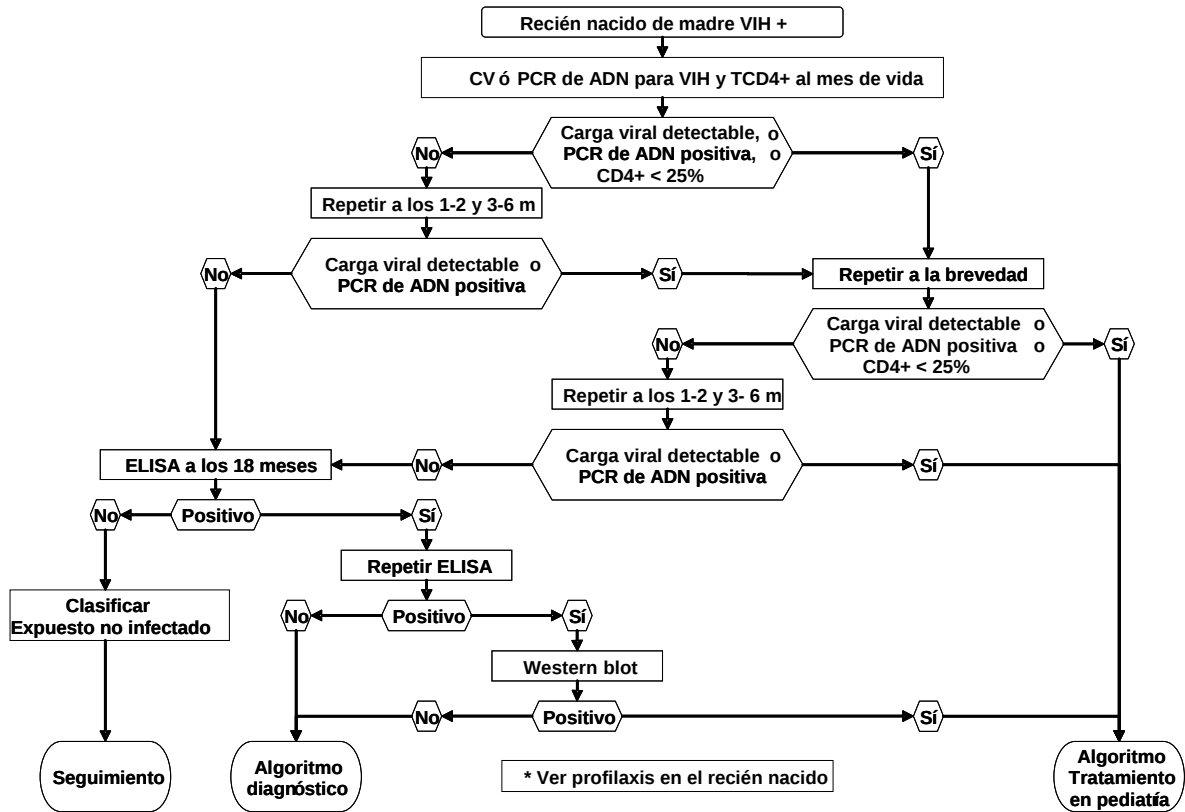
PRUEBAS DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ARV EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Recomendaciones para realizar pruebas de resistencia a fármacos antirretrovirales:

- a) Antes del inicio del primer esquema.
- b) Antes de cualquier modificación al tratamiento inicial o al ya existente como consecuencia de falla.
- c) Cuando el paciente se mantenga con carga viral mayor a 1000 copias /ml y se mantenga con el tratamiento al cual falló o dentro de las 4 semanas de suspenderlo.
- d) La presencia de resistencia a cualquier fármaco antirretroviral que recibe el paciente, sugiere que el medicamento no logrará la supresión.

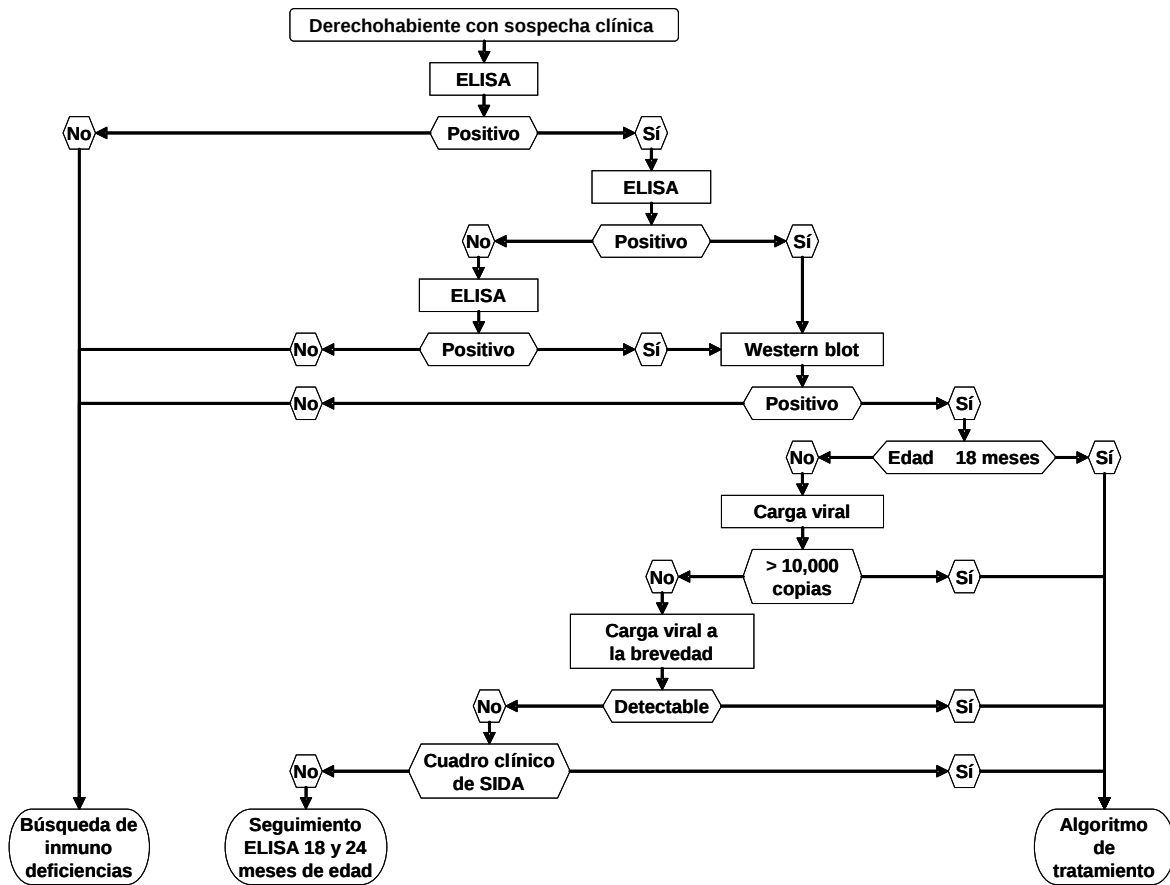
ALGORITMOS

ALGORITMO 1 ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL RECIÉN NACIDO DE MADRE CON INFECCIÓN POR VIH-1



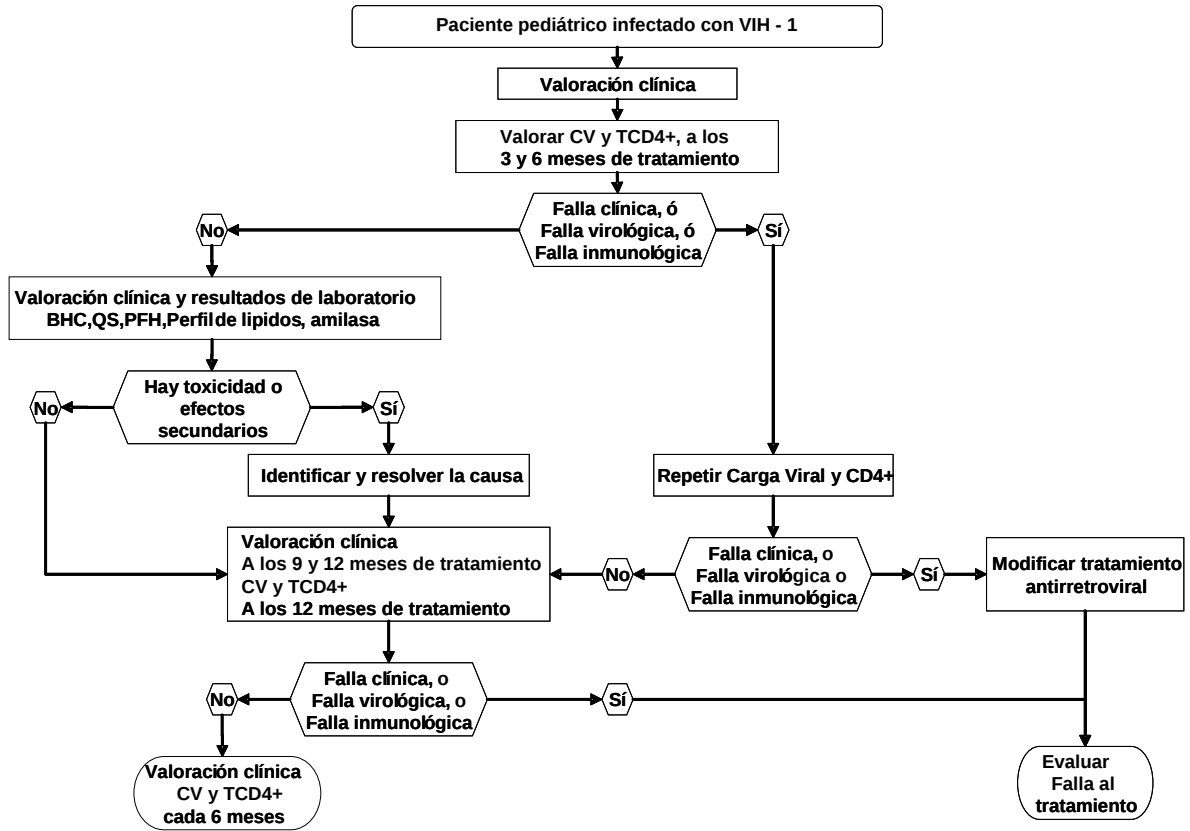
Nota: Situar al paciente según su edad cronológica y establecer el o los tipos de estudios a realizar.

ALGORITMO 2 ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON SOSPECHA CLÍNICA DE INFECCIÓN POR VIH-1.



Nota: Iniciar con determinación serológica para establecer exposición y según edad cronológica definir la necesidad de realizar otros estudios.

ALGORITMO 3 CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.



CUADRO 1. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PEDIATRÍA 1994: CATEGORÍA INMUNOLÓGICA BASADA EN LA CUENTA DE CD4+ Y PORCENTAJE DE ACUERDO A LA EDAD*

Categoría Inmunológica	<12 meses		1-5 años		6-12 años	
	No./mm ³	(%)	No./mm ³	(%)	No./mm ³	(%)
Categoría 1: No supresión	≥1500	(≥25%)	≥1000	(≥25%)	≥500	(≥25%)
Categoría 2: Supresión moderada	750-1,499	(15-24%)	500-999	(15-24%)	200-499	(15-24%)
Categoría 3: Inmunosupresión severa	<750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)

*Modificado de: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(No. RR-12):1-10

CUADRO 2. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PEDIATRÍA: CATEGORÍAS CLÍNICAS*

Categoría N: Asintomático

Niños sin síntomas ni signos que se consideren secundarios a la infección por VIH o quienes tengan solo una de las condiciones de la categoría A

Categoría A: Síntomas Leves

Niños con 2 ó más de las siguientes condiciones pero ninguna de las condiciones en la lista de categoría B y C:

- Linfadenopatía (≥ 0.5 cm en más de 2 sitios; bilaterales =1 sitio)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones respiratorias recurrentes, sinusitis, u otitis media

Categoría B: Síntomas Moderados

Niños con condiciones clínicas atribuidas al VIH, no enlistadas en la categoría A o C

- Anemia ($<8\text{g/L}$), neutropenia ($<1000\text{ cel/mm}^3$), o trombocitopenia ($< 100,000\text{ cel/mm}^3$) con duración mayor a 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea con duración mayor a 2 meses en niños > 6 meses
- Cardiomiopatía
- Infección por Citomegalovirus con inicio antes del mes de edad
- Diarrea, recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis herpética recurrente (más de 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis herpética, neumonitis, o esofagitis con inicio antes del mes de edad
- Herpes zoster en más de 2 episodios o que involucre más de 1 dermatoma
- Leiomiomasarcoma
- Neumonía intersticial linfoidea o complejo pulmonar de hiperplasia linfoide
- Neuropatía
- Nocardiosis
- Fiebre con duración > 1 mes
- Toxoplasmosis con inicio antes del mes de edad
- Varicela diseminada o complicada

Categoría C: Síntomas Severos

Niños con cualquier condición enlistada en la definición de caso para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con excepción de neumonía intersticial linfoidea

Fuente: Modificado de :Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(No. RR-12):1-10

CUADRO 3. CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO ARV EN PEDIATRÍA

Menores de 12 meses	Acción
Categoría clínica A, B o C, independientemente del porcentaje de linfocitos TCD4+ o carga viral	Tratar
Asintomático, con linfocitos TCD4+ $\leq$ 25%	Tratar
Asintomático, con linfocitos TCD4+ $>$ 25%	Tratar
Síntomas relacionados a VIH (Categoría clínica C y B) o SIDA	Tratar
Asintomático o con síntomas pero cuenta de linfocitos TCD4+ $<$ 25% o menor de 350 cel/mm ³	Tratar
Asintomático o con síntomas leves y con linfocitos TCD4+ $>$ 25% o mayor de 350 cel/mm ³ y con carga viral $\geq$ 100,000 copias/ml	Tratar
Asintomático o con síntomas leves y con linfocitos TCD4+ $>$ 25% o mayor de 350 cel/mm ³ y carga viral menor a 100,000 copias/ml	Considerar

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(No. RR-12):1-10

Nota: Se puede diferir el tratamiento sólo si es posible realizar seguimiento clínico, virológico (carga viral) e inmunológico (CD4) cada 3 meses. Si no es así, debe iniciarse tratamiento. (24, 27, 31, 34)

CUADRO 4. ANTIRRETROVIRALES RECOMENDADOS PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

ITRAN	IP	ITRNN
Zidovudina	Lopinavir/ritonavir	Efavirenz
Abacavir	Fosamprenavir	Nevirapina
Emtricitabina	Atazanavir	
Lamivudina		
Tenofovir		

*Combinar dos del grupo de análogos de nucleósidos con un inhibidor de transcriptasa reversa no análogo de nucleósido o

*Combinar dos del grupo de análogos de nucleósidos con un inhibidor de proteasa

*No utilizar en combinación: Lamivudina con Emtricitabina