

Triple teràpia en nens infectats pel VIH

M. Carme Roura, Esther Jiménez, Concepció Gonzalo, Jaume Macià, Albert Trujillo, M. Àngels Puigdevall

Servei de Pediatria. Hospital Josep Trueta de Girona. Girona.

RESUM

Objectiu. Avaluar els resultats de la triple teràpia en els casos pediàtrics d'infecció per VIH. Revisar els seus efectes sobre la immunitat cel·lular, la càrrega viral, les infeccions oportunistes i la corba de creixement, així com evidenciar possibles efectes secundaris d'aquest règim i el grau d'adhesió a ell.

Mètode. Estudi retrospectiu de les històries dels 6 casos pediàtrics d'infecció per VIH atesos a l'Hospital Josep Trueta de Girona, que estan en triple teràpia actualment. Tots eren naïve per als inhibidors de la proteasa i es van emprar dos nous anàlegs de nucleòsids quan es va instaurar el nou règim terapèutic. Els cinc nens reben lamivudina (3TC), estavudina (D4T) i nelfinavir; un des del 6/98, un altre des del 9/98, l'altre des del 11/98 i dos des del 12/98, mentre que la nena rep indinavir juntament amb 3TC i D4T des del 11/97.

Resultats. La immunitat cel·lular va experimentar una millora important en tots els casos, amb un increment mitjà dels limfòcits CD4 de $+180/\text{mm}^3$ (rang entre 36-288) als 4 mesos de l'inici de la triple teràpia (TT), millorant la categoria immunològica en tres dels sis nens, que passaren d'immunosupressió severa a moderada. La mitjana de descens de la càrrega viral durant el primer mes fou de $-1.45 \log_{10} \text{ RNA-VIH/ml}$ (rang entre 0.64 a 2.44) i de $-1.65 \log_{10} \text{ RNA-VIH/ml}$ en la meitat dels casos als 3 mesos d'inici del règim terapèutic, presentant ja en aquells moments nivells indetectables (< 200 còpies/ml) tres dels sis casos. Als 6 mesos de tractament tots presentaven < 400 còpies/ml. Tots els nens revisats varen experimentar un augment ponderal, amb una mitjana d'increment del percentil pes de 5 (rang entre 1 i 9) als 3-4 mesos d'inici de la triple teràpia, incrementant-se el percentil talla de 8 (rang de 5-15). L'adhesió al règim terapèutic va ser del 100%, observant-se excel·lent tolerància en tots, excepte en un cas que va presentar un episodi autolimitat de diarrea. Cap efecte advers no s'ha produït fins al juny del 99, presentant només un cas una candidiasi bucal com a única infecció posterior a l'inici de la TT.

Conclusions. La triple teràpia és eficaç en disminuir la càrrega viral en poc temps. Així mateix millora el percentatge i els valors absoluts dels CD4, disminuint el nombre d'infeccions associades al VIH. També sembla influir en la millora de l'estat nutricional d'aquests nens. No obstant, fa falta més temps de seguiment per comprovar que real-

ment la indetectibilitat de la càrrega viral amb aquest règim roman de manera persistent.

Paraules clau: Triple teràpia antiVIH. Immunitat cel·lular. Càrrega viral. Creixement ponderal. Nens infectats pel VIH.

TRIPLE TERAPIA EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

Objetivo. Evaluar los resultados de la triple terapia en los casos pediátricos de infección por VIH. Revisar los efectos de la misma sobre la inmunidad celular, la carga viral, las infecciones oportunistas y la curva de crecimiento, así como evidenciar posibles efectos secundarios de este régimen y el grado de adhesión al mismo.

Método. Estudio retrospectivo de las historias de los 6 casos pediátricos de infección por VIH atendidos en el Hospital Josep Trueta de Girona, que reciben triple terapia actualmente. Todos eran naïve a los inhibidores de la proteasa y se utilizaron dos nuevos análogos de nucleósidos cuando se instauró el nuevo régimen terapéutico. Los cinco niños reciben lamivudina (3TC), estavudina (D4T) y nelfinavir; uno desde el 6/98, otro desde el 9/98, el otro desde el 11/98 y dos desde el 12/98, mientras que la niña recibe Indinavir junto con 3TC y D4T desde el 11/97.

Resultados. La inmunidad celular mejoró notablemente en todos los casos, con un incremento medio de los linfocitos CD4 de $+180/\text{mm}^3$ (rango entre 36-288) a los 4 meses de inicio de la triple terapia (TT), mejorando la categoría inmunológica en tres de los seis niños, que pasaron de inmunosupresión severa a moderada. La media de descenso de la carga viral durante el primer mes fue de $-1.45 \log_{10} \text{ RNA-VIH/ml}$ (rango entre -0.64 a -2.44) y de $-1.65 \log_{10} \text{ RNA-VIH/ml}$ en la mitad de los casos a los 3 meses de inicio del régimen terapéutico, presentando ya en aquellos momentos niveles indetectables (< 200 copias/ml) tres de los 6 casos. A los 6 meses de tratamiento todos presentaban menos de 400 copias/ml. Todos los niños revisados experimentaron un aumento ponderal, con una media de incremento del percentil peso de 5 (rango entre 1 y 9) a los 3-4 meses de inicio de la triple terapia, incrementándose el percentil talla de 8 (rango entre 5 y 15). La adhesión al régimen terapéutico fue del 100%, observándose excelente tolerancia en todos, excepto en un caso que presentó un episodio autolimitado de diarrea. Ningún efecto adverso se produjo hasta junio del 99, presentando sólo un caso una candidiasi bucal como única infección posterior al inicio de la TT.

Conclusiones. La triple terapia es eficaz para disminuir la carga viral en poco tiempo. Asimismo mejora el porcentaje y los valores absolutos de los CD4, disminuyendo el número de infecciones asociadas al VIH. También parece influir en la mejoría del estado nutricional de estos niños. No obstante es necesario más tiempo de seguimiento para comprobar que realmente la indetectibilidad de la carga viral con este régimen se mantiene de manera persistente.

Palabras clave: Triple terapia antiVIH. Inmunidad celular. Carga viral. Crecimiento ponderal. Niños infectados por el VIH.

Correspondència:

M. Carme Roura
Hospital de Girona Dr. Josep Trueta
Av. de França, s/n. 17007 Girona

Treball rebut: 31-05-1999. Treball acceptat: 24-07-2000.

Roura MC, Jiménez E, Gonzalo C, Macià J, Trujillo A, Puigdevall MA.
Triple teràpia en nens infectats per el VIH.
Pediatr Catalana 2000; 60: 230-233.

TRIPLE ANTIVIRAL THERAPY FOR CHILDREN WITH HIV INFECTION

Objective. To evaluate the use of triple antiviral therapy in children with HIV, including the effects on cellular immunity, viral load, opportunistic infections and growth curve, as well as to assess side effects and degree of compliance.

Methods. Retrospective study on 6 children with HIV infection treated with triple antiviral therapy at the Hospital Josep Trueta. None of the patients had previously received protease inhibitors; two new nucleoside analogs were used. Five of the patients are undergoing treatment with lamivudine (3TC), stavudine (D4T) and nelfinavir since June, September, November and December (2 patients) of 1998, respectively. The fifth patient is receiving indinavir, 3TC and D4T since November of 1997.

Results. Cellular immunity improved significantly, with a median increase in the number of CD4+ lymphocytes of 180/mm³ (range, 36-288) at 4 months after the beginning of therapy. In three patients, the degree of immunosuppression improved from severe to moderate. The median decrease in the viral load during the first month was of -1.45 log 10 RNA-HIV/ml (range, -0.64 to -2.44), and of -1.65 log 10 RNA-HIV/ml in three cases at 3 months. Three patients had undetectable levels of HIV at the three months (<200 copies/ml) and all patients had <400 copies/ml at 6 months. All patients had weight and height gain, with a median increment of 5 percentile in weight (range, 1-9) and 8 percentile in height (range, 5-15) at three months of beginning of therapy. The degree of compliance was 100%, and the treatment was very well tolerated. The only infectious event documented after the beginning of therapy was oral candidiasis in one patient.

Conclusions. Triple antiviral therapy is effective in reducing the viral load in a short period of time. Also, it is very effective in improving the cellular immunity, with an associated decrease in the number of HIV-associated infections, and in improving the nutritional status of these patients. However, a longer follow-up is required to assess the long-term efficacy in decreasing the viral load.

Key words: Triple anti-HIV therapy. Cellular immunity. Viral load. Weight and height gain. Children with HIV.

Introducció

Espanya ocupa el segon lloc a Europa quant a casos de SIDA infantil, amb un total de 845 casos controlats segons dades del 31 de desembre del 98, amb una supervivència del 80% als 8 anys. Aquesta és

una infecció crònica, agressiva, en la qual hi ha una contínua replicació viral, per la qual cosa ha de ser tractada com més aviat millor¹, intentant una supressió del virus fins a nivells indetectables.

Segons les últimes recomanacions del Comitè d'experts de la International AIDS Society-USA, publicades a "JAMA" l'1 de juliol de 1998² la teràpia s'hauria d'iniciar quan la càrrega viral és alta (> 5000-10000 còpies/ml) i/o els nivells de CD4 són baixos (< 350-500/mm³), per aconseguir una resposta virològica màxima i durable, cosa que ha demostrat la triple o quàdruple teràpia (preferentment 2 anàlegs de nucleòsids (NRTIs) i un inhibidor de proteasa (IP) o Ritonavir més Saquinavir amb dos NRTIs).

Aquesta triple teràpia (TT) amb IP sol ser ben tolerada, amb pocs efectes secundaris i sembla acompanyar-se d'un augment progressiu del pes, així com del recompte de CD4³ cosa constatada per diferents estudis, entre ells el multicèntric francès realitzat per C. Dolfus i col.⁴ d'octubre de 1996 a març del 1998 on participaven 113 nens.

Presentem la revisió dels casos pediàtrics d'infecció per VIH controlats en el nostre Hospital, en règim de triple teràpia (TT), per avaluar els seus efectes sobre la immunitat cel·lular, la càrrega viral, les infeccions oportunistes i la corba de creixement, així com evidenciar possibles efectes secundaris d'aquest règim i el grau d'adhesió a ell.

Material i mètodes

Es varen revisar les històries dels 6 casos pediàtrics atesos en el nostre centre que estan en TT actualment, per fracàs d'anteriors teràpies; la totalitat infectats per transmissió vertical. Tots ells eren naïve per als IP i es van emprar dos nous NRTIs quan es va instaurar la triple teràpia.

Als cinc nens se'ls administra la següent pauta: lamivudina (3TC) a dosi de 8 mg/kg/d, en 2 cops, stavudina (D4T) a dosi de 2 mg/kg/d (fraccionada en dues vegades) i Nelfinavir (75 mg/kg/d, repartit tres vegades al dia), mentre que la nena (cas 1) rep el següent règim: 3TC (8 mg/kg/dia), D4T (2 mg/kg/d) i Indinavir (1500 mg/m²/d, en tres cops).

TAULA I

Evolució de la càrrega viral amb la triple teràpia

	Inici		4 set.		8 set.		12 set.		16 set.		26 set.		36 set.	
Cas	Còpies ml	Log ml	Còpies ml	Log ml	Còpies ml	Log ml	Còpies ml	Log ml	Còpies ml	Log ml	Còpies ml	Log ml	Còpies ml	Log ml
1	74118	4.87	3106	3.49	2725	3.44	2275	3.36	1215	3.08	< 200	< 2.30	< 200	< 2.30
2	20930	4.32	4850	3.69	2291	3.36	470	2.67	433	2.64	271	2.43	368	2.56
3	55337	4.74	< 200	< 2.30	< 200	< 2.30	< 200	< 2.30	< 200	2.3				
4	8156	3.91	527	2.72	325	2.51	316	2.49	312	2.49				
5	11544	4.06	219	2.34	202	2.30	< 200	< 2.30	< 200	< 2.30				
6	129970	5.11	6434	3.81	204	2.31	< 200	< 2.30	< 200	< 2.30				

L'estadiatge dels nens fou valorat tenint en compte la classificació de la infecció VIH en nens segons els CDC de 1994⁵ i l'estat nutricional es calculà a través de la fórmula: pes nen $\times$ talla p 50/talla nen $\times$ pes p 50, definint-se com a normal quan el valor era >90 , malnutrició moderada quan oscil·lava entre 90-75 i malnutrició severa quan era < 75 .

Foren revisats els controls analítics realitzats regularment a aquests nens, que incloïen hemograma, nivells de CD4/CD8, càrrega viral (mínim detectable de < 200 còpies/ml), transaminases, àcid úric i funció renal, així com amilàsèmia i immunoglobulines. Tanmateix s'investigà l'adhesió a la TT mitjançant la interrogació de pares i/o tutors i el registre de les dispensacions d'antiretrovirals existents en el nostre servei de Farmàcia.

Es valoraren també els efectes secundaris i tolerància medicamentosa, així com morbiditat, descrits a la història clínica i es revisaren els controls de pes i talla, així com l'exploració clínica realitzada periòdicament.

Resultats

La nena (cas 1) va iniciar el tractament l'11/97, als 7 anys, quan estava en una categoria clínica C, presentant immunodeficiència i malnutrició severes, havent requerit diversos ingressos hospitalaris per pneumònies de repetició. D'ençà de la TT no ha presentat cap nou episodi bacterià greu, presentant un descens espectacular de la càrrega viral (Taula I), mantenint-se des dels 6 mesos fins ara (16 mesos de TT) a nivells indetectables (< 200 còpies/ml), amb

ascens progressiu dels CD4 (Taula II) i millora pondo-estatural (pes i talla passaren d'un percentil < 3 a 3 als 4 mesos de TT):

El cas 2 (11 anys) està amb triple teràpia des del 6/98, quan l'estadiatge corresponia a una categoria B2, havent presentat pneumònies i GEA de repetició. Des del tractament roman asimptomàtic, amb augment dels CD4 i descens progressiu de la càrrega viral. Ha millorat el percentil pes (Taula III), amb un discret ascens de la talla (d'un percentil 70 a 75 als 4 mesos).

El cas 3 (5 anys) va iniciar aquesta pauta el 12/98 quan estava en una categoria B, concomitantment amb immunodeficiència i malnutrició moderades. Va presentar un ràpid descens de la càrrega viral, passant a nivells indetectables en un mes de tractament, concomitantment amb un important increment dels CD4 (taula II). Ha presentat també un augment mantingut de la corba ponderal i un increment del percentil talla (de 20 a 26 en dos mesos).

El cas 4 (13 anys) inicià aquest règim el 12/98, davant una categoria C, estant severament immunodeprimat, i amb malnutrició moderada, amb antecedents de pneumònies i otitis de repetició, que motivaren diversos ingressos. No ha presentat nous ingressos, passant a ser la càrrega viral de <400 còpies/ml en 3 mesos, amb un discret ascens dels CD4 (taula II). Tant el percentual pes com talla s'incrementaren en 10 en 4 mesos.

El cas 5 (12 anys), començà amb TT el 9/98 amb una categoria B i immunosupressió moderada. Als 3 mesos de tractament la càrrega viral ja era indetectable, romanent, de moment, sense cap infecció oportunista ni ingrés hospitalari. Va presentar una important millora del percentil talla (de 65 a 96) en 7 mesos, mantenint-se estable el ponderal ($p > 97$).

El cas 6 (3 anys), està sotmès a TT des de l'11/98, quan presentava una categoria B, amb nombrosos episodis de GEA. A l'inici del tractament presentava moderada immunosupressió i malnutrició. Amb la nova teràpia va presentar un important descens virològic en un mes (Taula I), romanent la càrrega viral indetectable des dels 3 mesos; així mateix s'incrementà notablement el valor dels CD4 (Taula II). Des del nou tractament només ha presentat un episodi de GEA al mes

TAULA II

Evolució dels CD4 / mm³ amb la triple teràpia

Cas	Inici	4 set.	8 set.	12 set.	16 set.	26 set.	36 set.
1	94	133	172	211	250	268	338
2	330	394	457	520	584	577	489
3	562	621	680	739	799		
4	160	214	233	252	272		
5	276	285	294	303	312		
6	749	894	966	1030	1037		

TAULA III

Evolució de la càrrega viral, dels CD4 i del pes als 4 mesos de la triple teràpia

Cas	Edat	Càrrega viral		Nivells de CD4		Pes en Kg		Percentil de pes	
		Inicial	16 set. TT	Inicial	16 set. TT	Inicial	16 set. TT	Inicial	16 set. TT
1	9	74118	1215	94	250	18.2	19.3	1	3
2	11	20930	433	330	584	33	35	42	50
3	5	55337	< 200	562	799	17.2	18	25	28
4	13	8156	306	160	272	36.4	38.4	18	27
5	12	11544	< 200	276	312	57	60	98	99
6	3	129970	< 200	749	1037	14.1	14.5	57	60

d'inici de la TT, estant actualment asimptomàtic. Referent al creixement, ha presentat un discret increment en el percentil talla (de 10 a 15) en tres mesos, amb un discret augment ponderal a partir del mes, en què va perdre pes (Taula III).

Discussió

En el nostre estudi l'adhesió al règim terapèutic va ser del 100%, observant-se una excel·lent tolerància en tots, excepte en un cas, que va presentar un episodi autolimitat de diarrea en el primer mes de tractament, normalitzant-se l'hàbit deposicional posteriorment. Cap efecte no advers s'ha produït fins al moment, presentant el cas 6, com a única infecció posterior a l'inici de la TT, un episodi de candidiasi bucal, que es va resoldre ràpidament.

La immunitat també va experimentar una millora important en aquests malalts, com havien demostrat estudis previs^{3,6}, observant-se un increment mitjà dels CD4 en tots els casos de + 180 (rang 36-288) als 4 mesos de l'inici de la TT, millorant la categoria immunològica en tres d'ells (dos passaren d'immunosupressió severa a moderada), mantenint-se en la mateixa categoria (immunosupressió moderada) la resta.

En la nostra revisió la mitjana de descens de la càrrega viral durant el primer mes fou d'-1.45 log₁₀ RNA-VIH/ml (rang entre 0.64 a 2.44) i de -1.65 log₁₀ en la meitat dels casos als 3 mesos d'inici de la TT (rang entre 1.51 a 1.76), essent als 4 mesos de -1.98 (rang entre 1.42 i 2.81), assolint ja en aquells moments nivells indetectables (< 200 c/ml) en tres casos (Fig. 1), presentant < 400 còpies/ml tots menys dos, que ho feren a partir dels 6-7 mesos. Actualment només un cas presenta una càrrega viral detectable tot i 9 mesos de TT, si bé de poc valor: 368 c/ml (2.57 log).

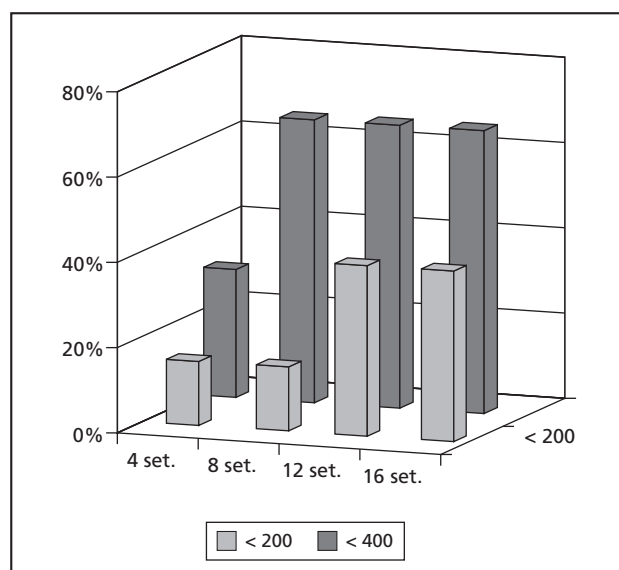


Fig. 1. Evolució de la càrrega viral (percentatge de còpies de RNA-VIH/ml) amb la triple teràpia.

L'altre cas, que presentava 312 còpies/ml (2.49 log), està pendent del control dels 6 mesos. Tot i això, l'ascens dels CD4 en tots dos i el fet d'estar asimptomàtics, fa pressuposar una bona resposta al tractament, com suggereix l'estudi Merck 039³.

Finalment, tots els nens revisats varen experimentar un augment pondoestatural, excepte en un cas, que ja estava en el p > 97, amb una mitjana d'increment del percentil pes de 5 (rang de 1-9) als 3-4 mesos de l'inici de la TT, incrementant-se el percentil talla de 8 (rang de 5-15) en el mateix temps. Curiosament es va observar que aquest increment ponderal era tardà, un cop la càrrega viral havia descendit a nivells pràcticament indetectables, persistint-ne un increment posterior.

Conclusions

La TT és eficaç en disminuir la càrrega viral en poc temps. Així mateix millora el percentatge i els valors absoluts dels CD4, disminuint els ingressos hospitalaris i el nombre d'infeccions associades al VIH.

Finalment, també sembla influir en la millora de l'estat nutricional d'aquests nens.

A la llum d'aquests resultats no sembla agosarat aconsellar la triple teràpia quan estigui indicat l'inici de tractament amb antiretroviral en els nens infectats per VIH, així com el canvi a ella quan els règims previs no funcionen, sempre que es pressuposi una bona adhesió al tractament, si bé encara fa falta més temps de seguiment per comprovar que realment la indetectibilitat de la càrrega viral amb aquest règim roman persistentment.

Bibliografia

- 1 Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *Draf* 1998; 1: 33.
- 2 Comissió d'experts de l'AIDS Society-USA. Teràpia antiretroviral per a la infecció per VIH en 1998. *Ginebra 98. VIH:I+T* 1998; 3 (RR-3): 11-13.
- 3 Merrill DP et al. Improved CD4 lymphocyte outgrowth in response to effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179 (RR-2): 345-351.
- 4 C. Dolfus et al. Estudi multicèntric francès. Teràpia combinada amb ritonavir en 113 nens amb infecció per VIH. *Glasgow 98. VIH:I+T* 1999; 4 (RR-1): 12.
- 5 Anònim. Revised CDC classification system for HIV infection in children. *MMWR* 1994; 41 (RR-12): 3.
- 6 Dobroszycki et al. The effects of HAART in group of HIV 1-infected infants. *Infectious Diseases Society of America Annual Meeting* 1997.