

Tratamiento antirretroviral en Pediatria

Dra Rosa Bologna
Hospital de Pediatria
"Dr J.P.Garrahan"



Infección HIV en pediatría

Situación actual

- ✓ Disminución de la transmisión vertical
- ✓ Mejoría de la sobrevida por el TAAE
- ✓ Qué pacientes vemos en la actualidad?
 - Sobrevivientes a largo plazo
 - Niños que escapan al programa de prevención perinatal:
 - Ⓢ madres con diagnóstico tardío de la infección HIV
 - Ⓢ madres no adherentes

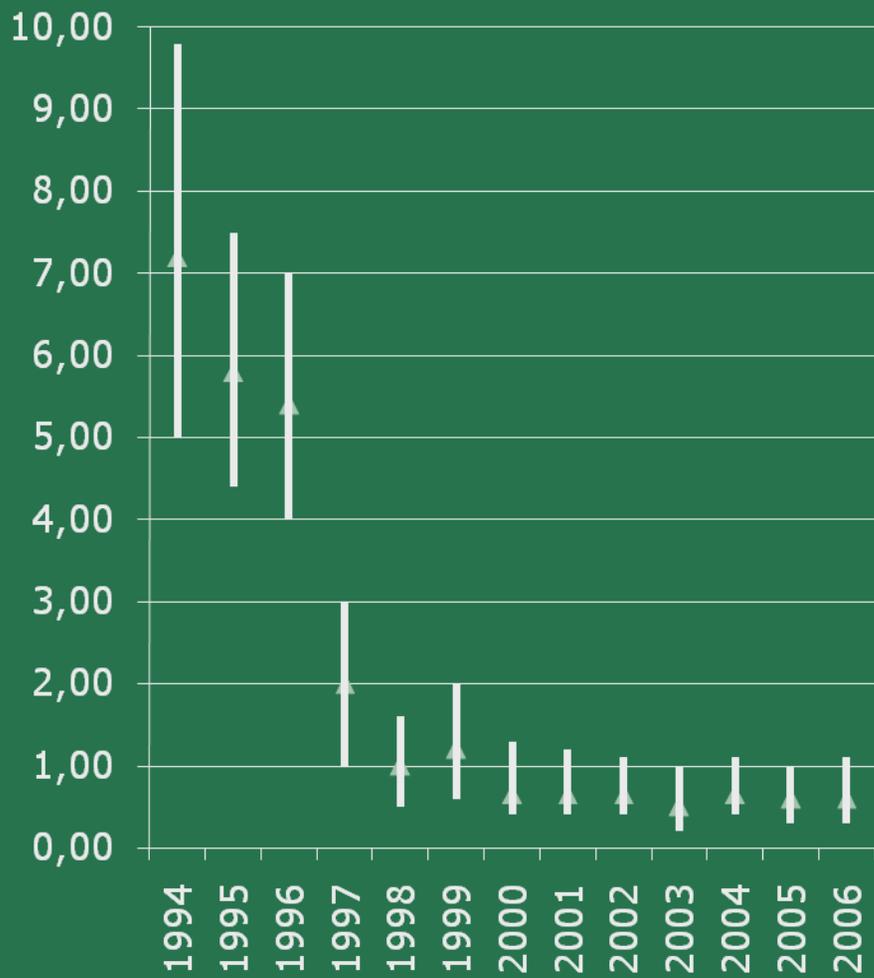
Declines in Mortality Rates and Changes in Causes of Death in HIV-1–Infected Children During the HAART Era

Michael T. Brady, MD,† James M. Oleske, MD, MPH,‡ Paige L. Williams, PhD,§ Carol Elgie, BS,¶
Lynne M. Mofenson, MD,|| Wayne M. Dankner, MD,** and Russell B. Van Dyke, MD†† for the
Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219/219C Team*

J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 53:86-94

- ◆ La proporción de muertes atribuibles a complicaciones no relacionadas a SIDA se ha incrementado, incluyendo falla orgánica final y complicaciones metabólicas relacionadas al tratamiento
- ◆ Con el aumento del TAAE es importante evaluar
 - Si la sobrevida observada en niños se mantiene con el tiempo
 - Si hay modificaciones de las causas de muerte
 - Cuales son los factores de riesgo asociados a mortalidad

Resultados



Muertes por 100 pacientes /año
Tasa e IC 95%



Edad al momento del fallecimiento
mediana y RIC

Resultados

Causa primaria de muerte por año calendario
(N:3553) Período 1993-2006

Causa de muerte	Total n= 298	1994-1996 N=152 (%)	1997-2000 N= 66 (%)	2001-2006 N=80	p
Infecciones marcadoras de SIDA	92	55 (36.2)	18 (27.2)	19 (23.8)	0.03
Estadío terminal de SIDA	48	18 (11.8)	11 (16.7)	19 (23.8)	
Neumonía	41	23 (15.1)	13 (19.7)	5 (6.3)	
Sepsis (bacteriana o fúngica)	34	16 (10.5)	6 (9.1)	12 (15)	
Miocardopatía	20	11 (7.2)	3 (4.5)	6 (7.5)	
Enfermedad del SNC	19	12 (7.9)	4 (6.1)	3 (3.8)	
Enfermedad maligna	9	3 (2)	3 (4.5)	3 (3.8)	
Fallo renal	7	1 (0.7)	2 (3)	4 (5)	
ACV	5	1 (0.7)	2 (3)	2 (2.5)	
Hepatitis	4	2 (1.3)	0	2 (2.5)	

Aspectos particulares del tratamiento de la infección HIV en pediatría:

- Diferencias en la historia natural de marcadores virológicos e inmunológicos
- Cambios en parámetros farmacocinéticos según la edad
 - Exposición neonatal a AZT, nevirapina
 - Mayor riesgo de resistencia
 - Mayor potencial de toxicidad a largo plazo
 - Consideraciones especiales de la adherencia

Indicaciones de tratamiento antirretroviral

Consideraciones

- Edad del niño
- Riesgo de progresión de la enfermedad
 - Basado en CD4%
- Evaluar beneficios vs riesgos del tratamiento antirretroviral
- Habilidad de adherir al tratamiento

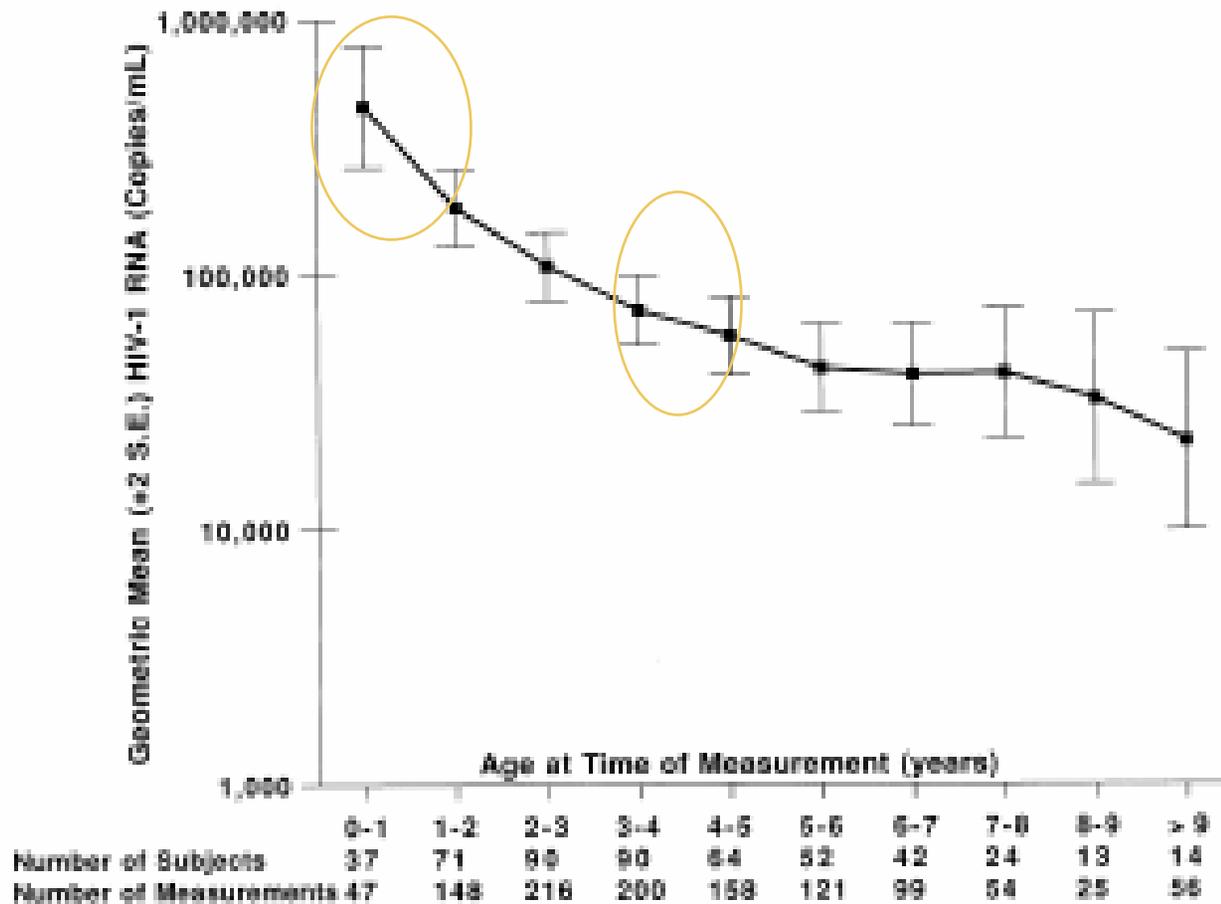
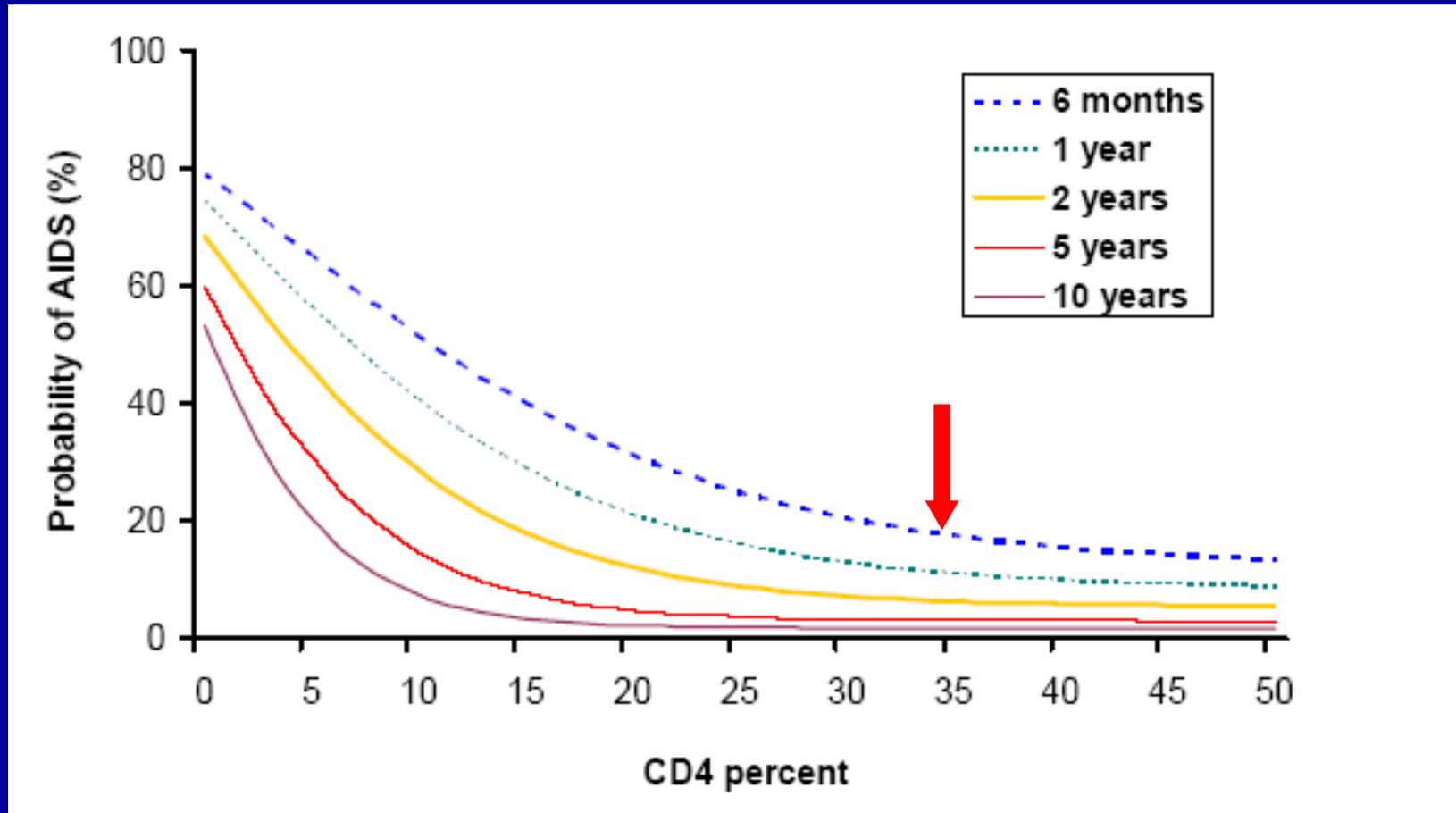


Figure 2. Mean (± 2 SE) serum HIV-1 RNA levels by age at time of measurement.

Lynne M. Mofenson,
 The Journal of Infectious Diseases 1997;175:1029–38

Infección HIV en pediatría: Historia natural Riesgo de SIDA en el siguiente año Según edad y porcentaje de CD4



Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants

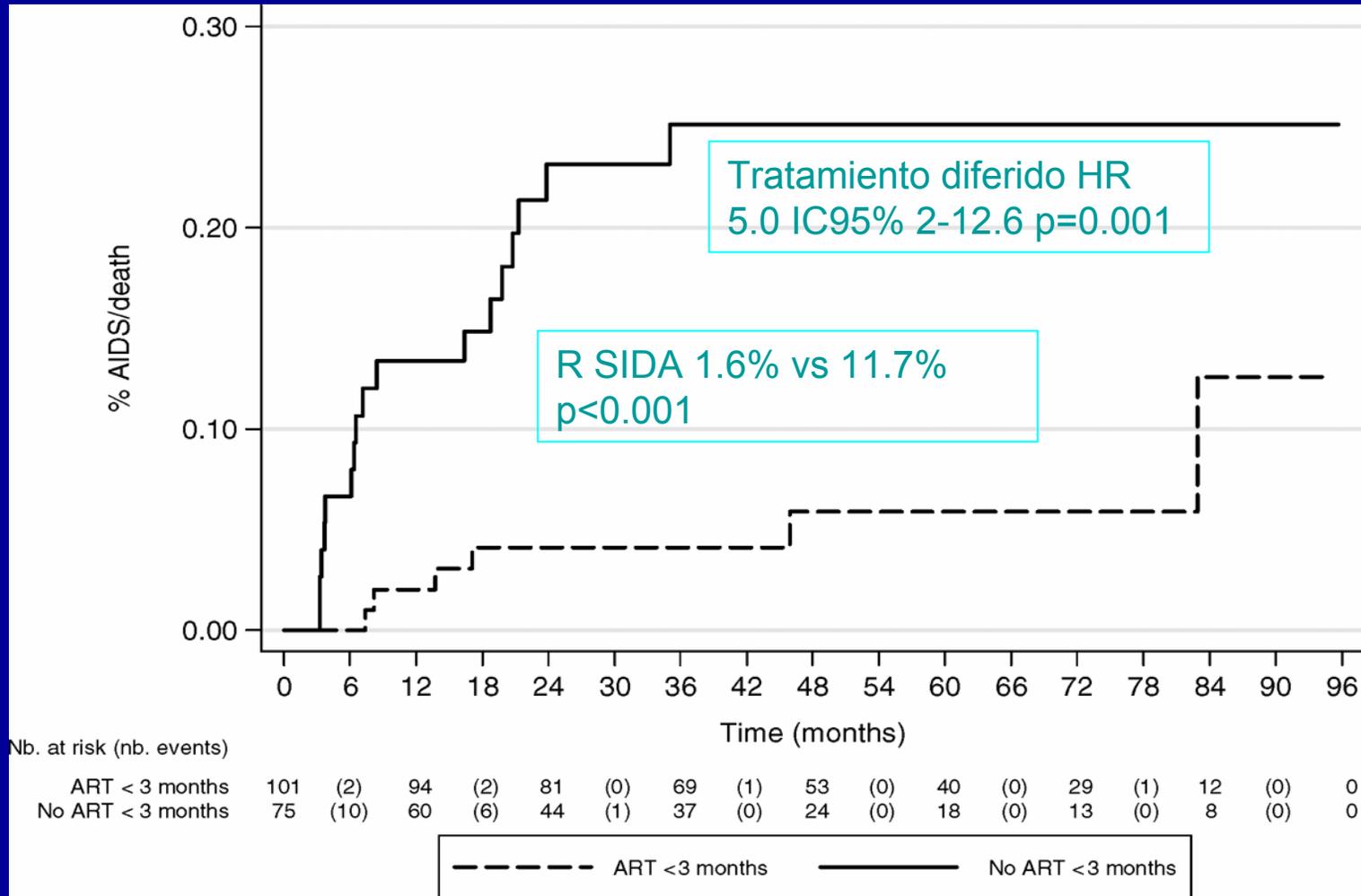
Tessa Goetghebuer^a, Edwige Haelterman^a, Jerome Le Chenadec^b,
Catherine Dollfus^c, Diana Gibb^d, Ali Judd^d, Hannah Green^d,
Luisa Galli^e, Jose Tomas Ramos^f, Carlo Giaquinto^g,
Josiane Warszawski^{b,h,i} and Jack Levy^a for the
European Infant Collaboration group*

AIDS 2009, 23:000–000

- **Introducción:** sin tratamiento 20% niños con infección VIH progresa a SIDA/ muerte en el primer año de vida
- No existen marcadores concretos
 - Infección intraútero
- Inconvenientes tto: PK-tolerancia-presentaciones, toxicidad a largo plazo, resistencia
- **Objetivos:** evaluar el impacto del inicio temprano de tratamiento en lactantes < de 3 meses con infección HIV asintomáticos en países con buenos recursos

Factores asociados		Numero de eventos (SIDA o Muerte)	Análisis univariado		
			Hazard Ratio	95% IC	p
Edad de inicio TAAE					
	Inicio ≤ 3 meses	6	1		0.001
	NO Inicio ≤ 3 meses	18	5	2-12.6	
Cohorte	Francia	3	1		0.001
	GB/Irlanda	13	12.9	3.6-46.1	
	Italia	3	5.3	1-26.8	
	Local	1	0.6	0.1-6.2	
	Otra	4	5.2	1.2-23.4	
Año de nacimiento	2000-2004	13	1		0.42
	1996-1999	11	0.7	0.3-1.7	
Origen materno	Europa	6	1		
	África sub Sahariana	16	1.6	0.6-4	0.61
	Otra	2	1.1	0.2-5.6	

El tratamiento de alta eficacia iniciado antes de los 3 meses disminuye el riesgo de progresión



ORIGINAL ARTICLE

Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants

Avy Violari, F.C.Paed., Mark F. Cotton, M.Med., Ph.D., Diana M. Gibb, M.D.,
Abdel G. Babiker, Ph.D., Jan Steyn, M.Sc., Shabir A. Madhi, F.C.Paed., Ph.D.,
Patrick Jean-Philippe, M.D., and James A. McIntyre, F.R.C.O.G.,
for the CHER Study Team*

N ENGL J MED 359:21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 20, 2008

- **Objetivos:** evaluar el impacto del inicio temprano de tratamiento en lactantes < de 3 meses con infección HIV asintomáticos con CD4 > 25% en países con recursos limitados

CHER Trial Part A (n= 375)

Infección HIV diagnosticada antes 12 semanas CD4% >25%

Brazo 1
Tratamiento
Diferido
N=125

Brazo2
Curso corto
(1er año)
N=125

Brazo 3
Curso prolongado
(2do año)
N=125

ART: AZT+3TC+Lop/r (iniciar o re-iniciar) con
CD4% <25% o con evento clínico

seguimiento
mínimo 3.5 años

CHER TRIAL: Características basales

Variable	TAAE temprano N=252	TAAE diferido N=125	Total n=377
Sexo femenino, n(%)	147 (58.3)	74 (59.2)	221 (58.6)
Edad, mediana (RIC)	7.4 (6.6-8.9)	7.1 (6.4-8.9)	7.4 (6.6-8.9)
Estadio CDC, n (%)			
N o A	237 (94)	121 (96.8)	358 (95)
B	11 (4.4)	3 (2.4)	24 (3.7)
CD4%, mediana (RIC)	35.1 (29.1-40)	35.6 (29.1-43.8)	35.2 (29.1-41.2)
Niños amamantados, n (%)	35 (13.9)	19 (15.2)	54 (14.3)
Peso, mediana (RIC)	4.4 (4-4.9)	4.5 (4-5)	4.4 (4-4.9)
Peso para edad, score Z, mediana (RIC)	-0.8 (-1.5-0)	-0.5 (-1.4-0.2)	-0.7 (-1.5-0)

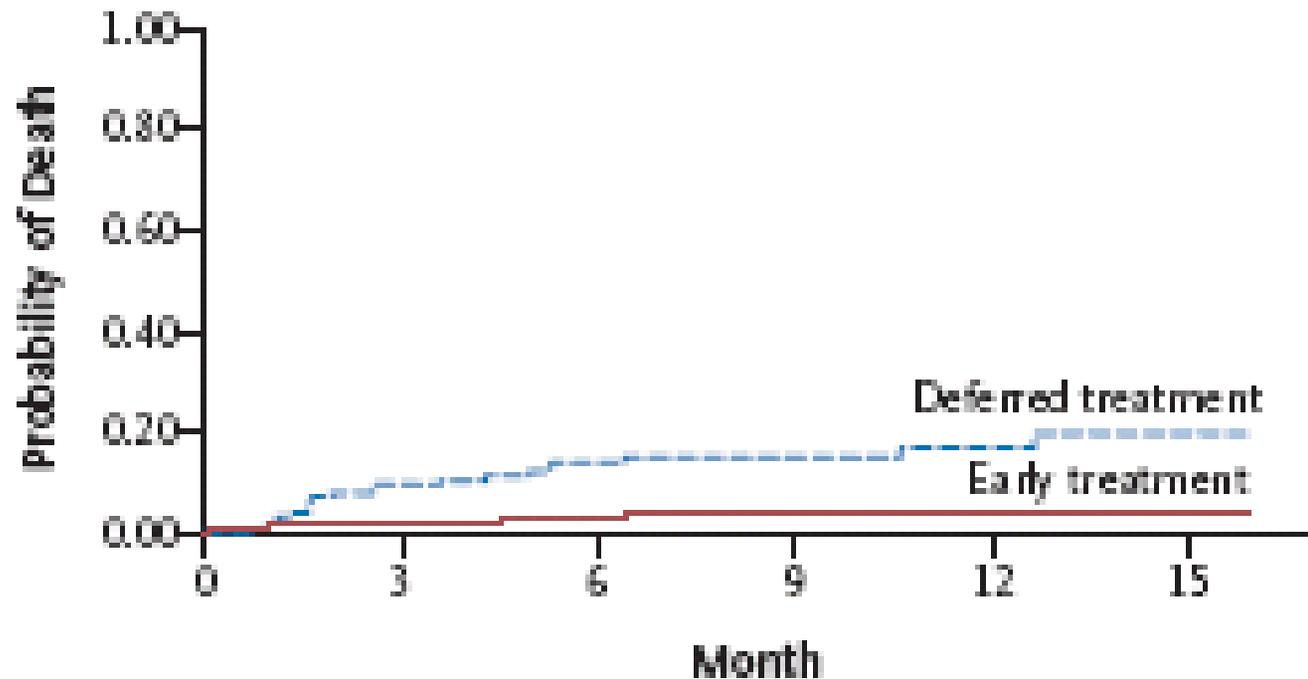
Tasas de mortalidad y progresión

Variable	Tratamiento temprano n = 252	Tratamiento diferido n = 125	Total n = 377
Perdida seg.	10 (4.0 %)	4 (3.2 %)	
Muerte (%)	10 (4%)	20 (16%)	30 (8%)
Tasa per 100 PY (95% CI)	6.0 (2.9; 10)	25.3 (15.5;39)	12.2 (8.2; 17.4)
Hazard Ratio	0.24 (0.11;0.51)	p=0.0002	

Riesgo de progresión de la enfermedad: tratamiento temprano 6.3% vs 25.6% diferido (HR: 0.25, CI 0.15- 0.41; p<0.001)

CHER Trial: Probabilidad de muerte

A

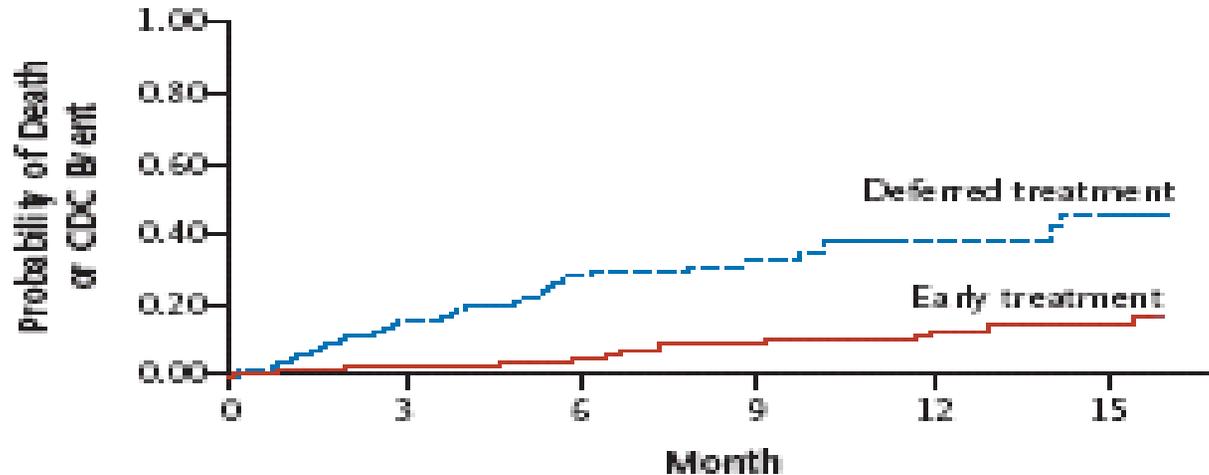


No. at Risk

Deferred treatment	125	112	85	56	32	16
Early treatment	252	241	184	137	70	39

CHER Trial: Probabilidad de muerte / evento B grave o C

B



No. at Risk

Deferred treatment	125	105	69	40	19	12
Early treatment	252	240	180	128	63	35

Figure 3. Probability of Death or a First Event, According to Treatment Group.

Panel A shows the probability of death. Panel B shows the probability of death or the onset of a CDC stage C or severe stage B event.

Tratamiento antirretroviral inicial

- ◆ Edad menor de 2 años:
- ◆ Iniciar tratamiento independientemente del estado clínico, inmunológico y virológico (AI)
 - ◆ Niños mayores de 2 años hasta 5 años

	CD4	Carga Viral	Recomendación
Estadio B, C	-	-	Recomendar (AI)
Asintomático, N, A	<25%	-	Recomendar (AII)
Asintomático, N, A	y \geq 25%	>100.000	Recomendar (BII)
Asintomático, N, A	y \geq 25%	y < 100.000	Considerar o diferir tratamiento (CIII)

Infección HIV en pediatría: Historia natural Riesgo de SIDA en el siguiente año Según edad y porcentaje de CD4

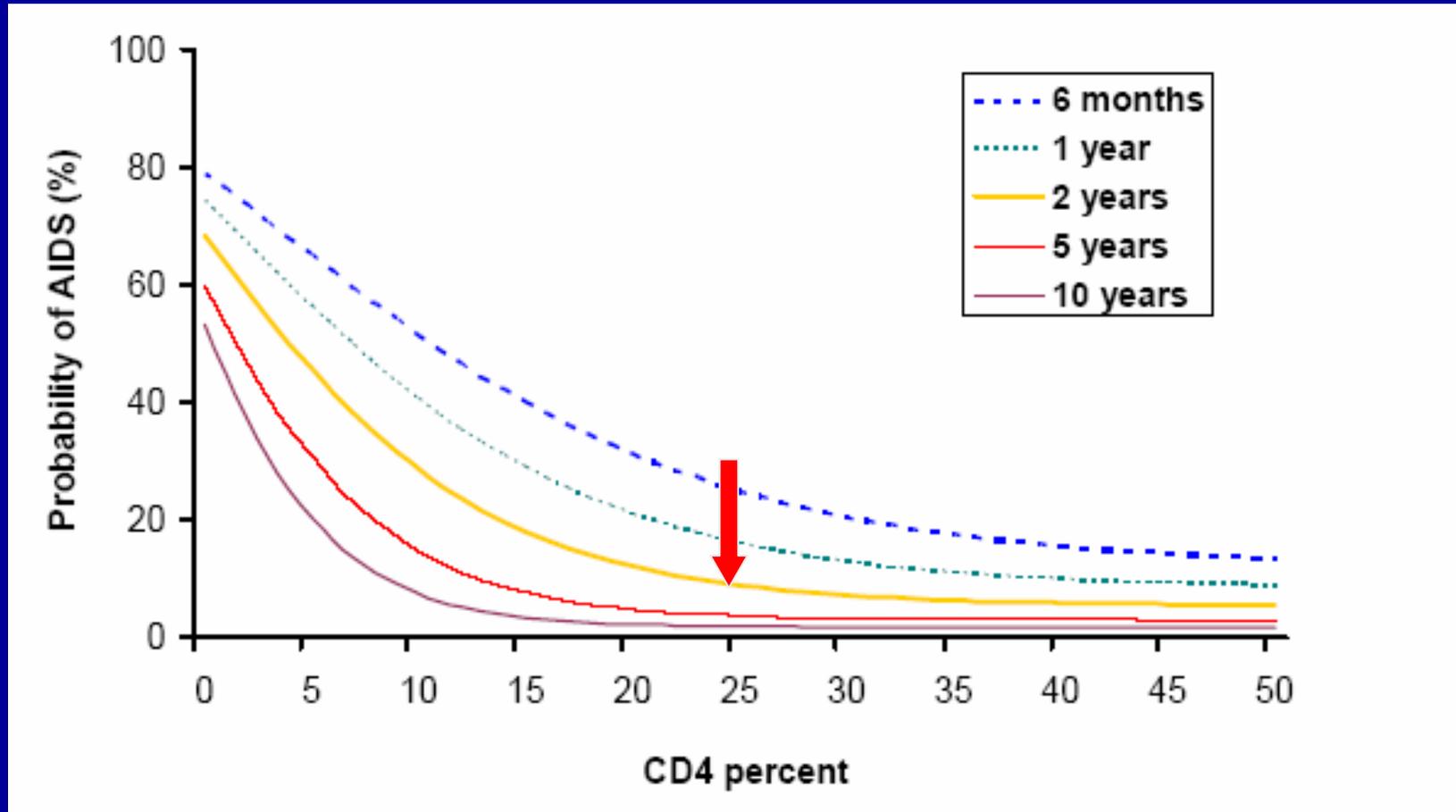
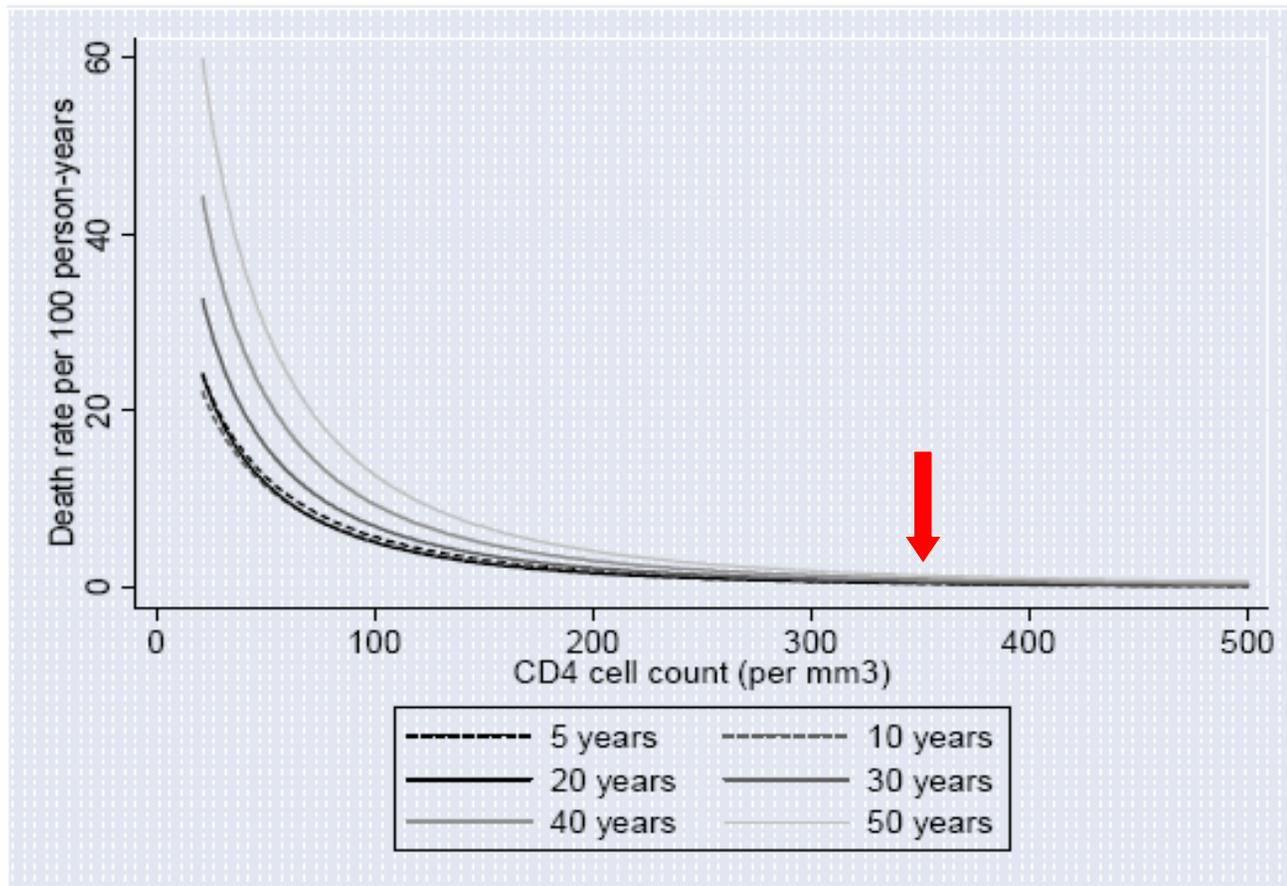


Figure 3: Death Rate per 100 Person-Years in HIV-Infected Children Age 5 Years or Older in the HIV Pediatric Prognostic Marker Collaborative Study and HIV-Infected Seroconverting Adults from the CASCADE Study* (Updated February 28, 2008)



* Modified from HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration. *J Infect Dis* 2008 in press.

Tratamiento inicial en mayores de 5 años

	CD4	Carga Viral	Recomendación
Estadio B, C	-	-	Recomendar (AI)
Asintomático N, A	<350	-	Recomendar (AII)
Asintomático N, A	$y \geq 350$	>100.000	Recomendar (BII)
Asintomático N, A	$y \geq 350$	$y < 100.000$	Considerar o diferir tratamiento (CIII)

Diagnóstico de la infección en lactantes

◆ Criterio diagnóstico

- 2 pruebas virológicas positivas en muestras separadas (independiente de la edad)
- Prueba de anticuerpos confirmatoria Western blot (or IFA) en ≥ 18 meses

Adolescentes: inicio de tratamiento

SINTOMÁTICO



Tratar

ASINTOMÁTICO



< 350 CD4
Tratar



> 350 CD4
Situaciones
especiales
Tratar

Agentes antirretrovirales

INTR INNTR I.Fusion IP INTTR I.Integrasa

AZT	nevirapina	T-20	nelfinavir	tenofovir	raltegravir
ddI	efavirenz		saquinavir		
3TC	etravirina		indinavir		
d4T			lopinavir/r		
abacavir			fos-amprenavir/r		
FTC			atazanavir/r		
			tipranavir/r		
			darunavir/r		

Inhibidor de CCR5: maraviroc

INTI:inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa; INNTR:inh. no nucleósidos de transcriptasa reversa; IP:inh. de proteasa

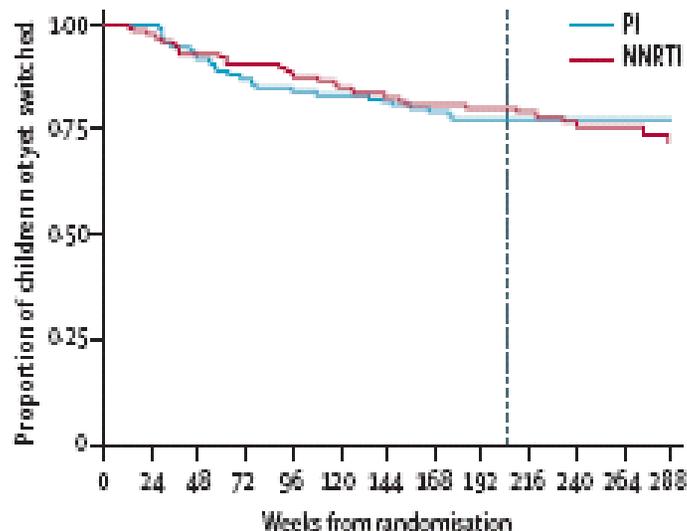
Tratamiento antirretroviral inicial en niños naïve

- ◆ Tratamiento combinado con al menos 3 drogas
 - 1IP + 2 INTR
 - 1 INNTR + 2 INTR
- ◆ El objetivo es lograr cargas virales indetectables y conservar el sistema inmune
- ◆ Está recomendado el test de resistencia viral en todos los niños no experimentados antes de iniciar su tratamiento

First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial

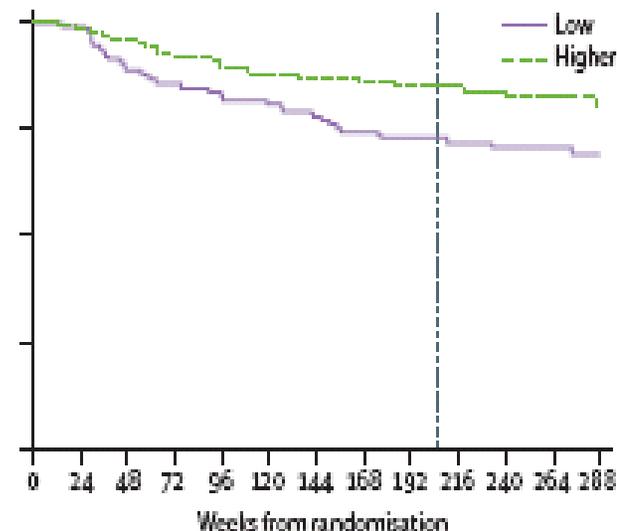
The PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team*

www.thelancet.com/infection Vol 11 April 2011



Number at risk

PI	131	130	115	108	104	103	100	96	92	82	71	51	37
NNRTI	132	126	119	115	110	106	98	94	92	82	63	46	36

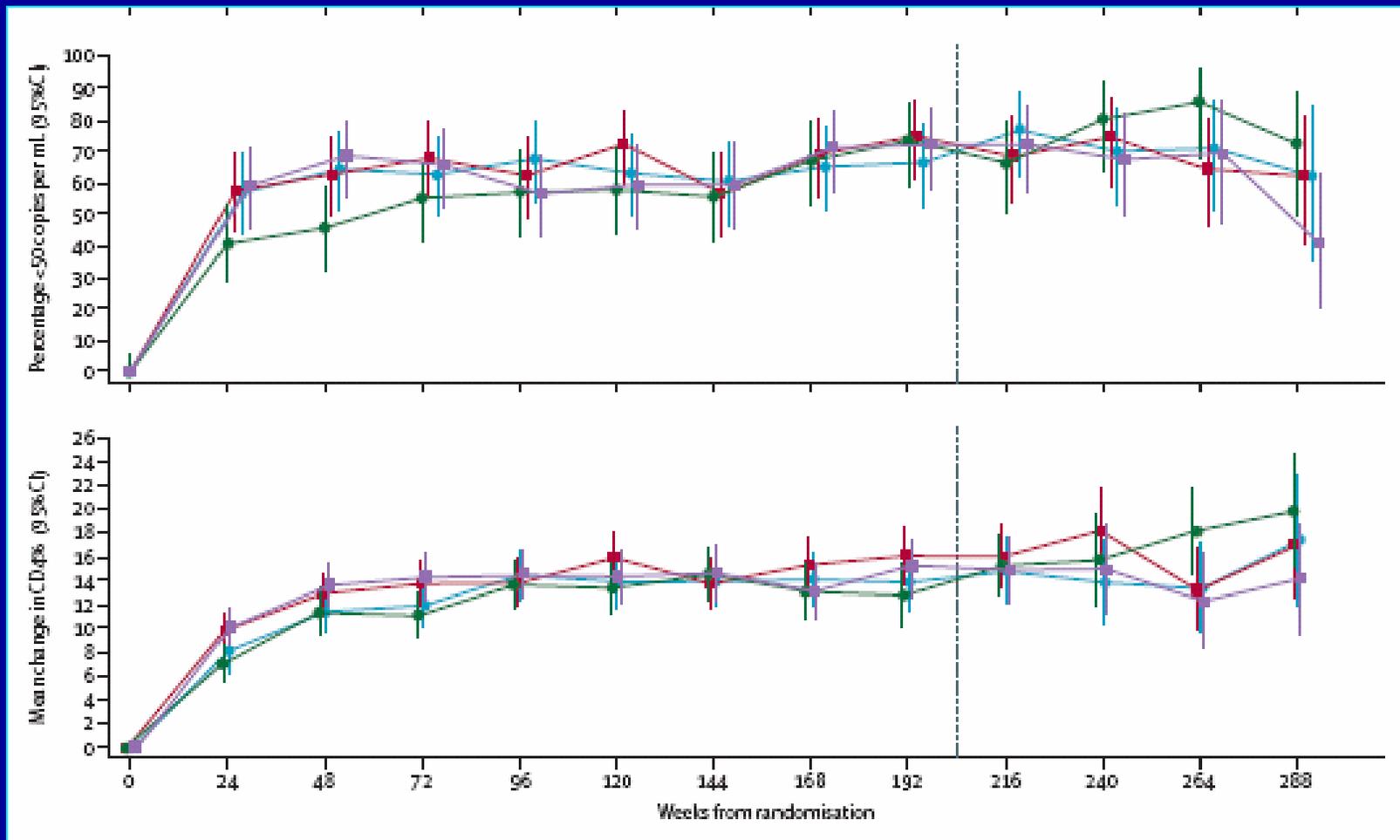


Number at risk

Low threshold	134	130	112	106	102	100	94	88	85	78	64	50	38
Higher threshold	129	126	122	117	112	109	104	102	99	86	71	47	35

Con qué droga empezar?

Respuesta virológica e inmunológica



Lopinavir/Ritonavir-based Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Type 1-infected Naive Children

Rare Protease Inhibitor Resistance Mutations But High Lamivudine/Emtricitabine Resistance at the Time of Virologic Failure

*Pierre Frange, MD, *†‡ Nelly Briand, PhD, § Véronique Avettand-fenoel, PharmD, PhD, †‡*

*Florence Feber, MD, * Despina Moshous, MD, PhD, * Nizar Mahlaoui, MD, **

*Christine Rouzioux, PharmD, PhD, †‡ Stéphane Blanche, MD, *† and Marie-Laure Chate, MD, PhD†‡*

Pediatric Infectious Diseases j Vol 30, N°8, Aug 2011

ORIGINAL ARTICLE

Antiretroviral Treatment for Children with Peripartum Nevirapine Exposure

Paul Palumbo, M.D., Jane C. Lindsey, Sc.D., Michael D. Hughes, Ph.D., Mark F. Cotton, M.Med., Ph.D., Raziya Bobat, M.D., Tammy Meyers, M.D., Mutsawashe Bwakura-Dangarembizi, M.D., Benjamin H. Chi, M.D., Philippa Musoke, M.B., Ch.B., Portia Kamthunzi, M.D., Werner Schimana, M.D., Lynette Purdue, Pharm.D., Susan H. Eshleman, M.D., Ph.D., Elaine J. Abrams, M.D., Linda Millar, B.A., Elizabeth Petzold, Ph.D., Lynne M. Mofenson, M.D., Patrick Jean-Philippe, M.D., and Avy Violari, F.C.Paed.

Objetivo: analizar la tasa de fallo al tratamiento en niños con edades entre 6 y 36 meses cuyas madres recibieron nevirapina como profilaxis

N:164

Estudio randomizado, comparativo de AZT-3TC-nevirapina vs AZT-3TC-lopinavir/r

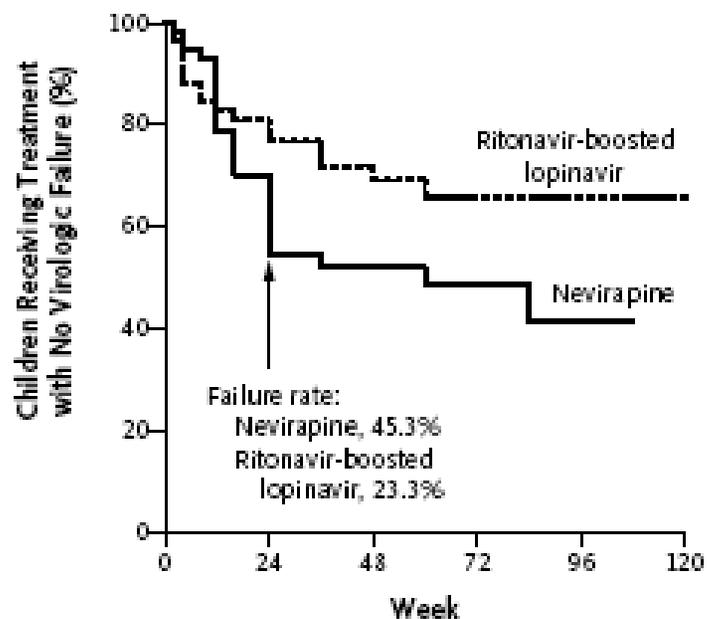
Resultados: Mediana de CD4 19% Estadío 3-4 de OMS: 56%

Resistencia a nevirapina:12%

Tasa de fallo en grupo NVP:39.6% vs 21.7% en LPV/r p=0.02

Tratamiento antirretroviral en niños con exposición previa a la nevirapina

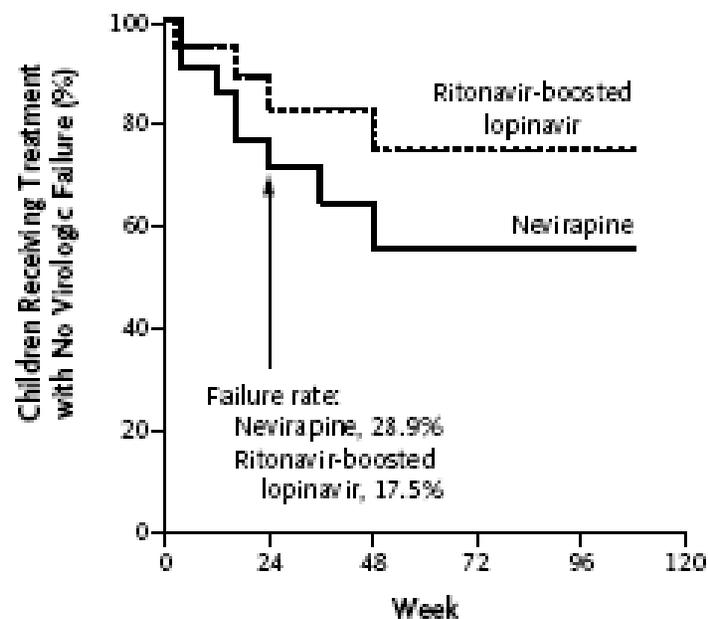
A Time to Virologic Failure or Discontinuation, Age <12 Mo



No. at Risk

Nevirapine	60	32	18	9	2
Ritonavir-boosted lopinavir	63	38	26	10	3

B Time to Virologic Failure or Discontinuation, Age ≥12 Mo

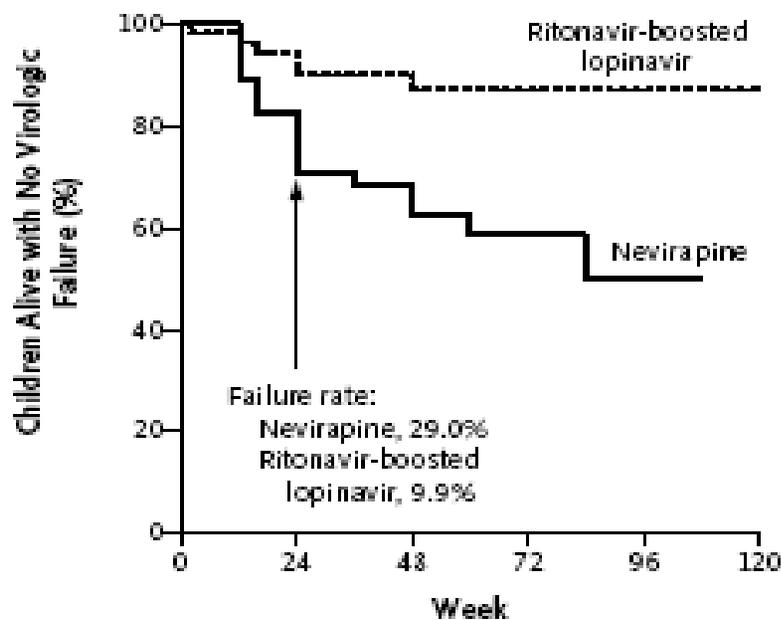


No. at Risk

Nevirapine	22	15	7	5	2
Ritonavir-boosted lopinavir	19	14	10	6	5

Tratamiento antirretroviral en niños con exposición previa a la nevirapina

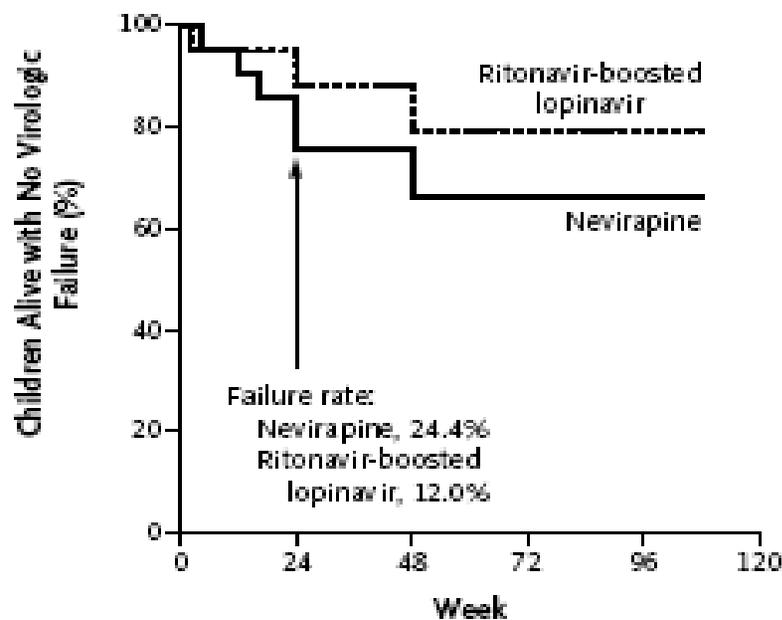
C Time to Virologic Failure or Death, Age <12 Mo



No. at Risk

Nevirapine	60	36	23	10	2
Ritonavir-boosted lopinavir	63	44	30	14	4

D Time to Virologic Failure or Death, Age ≥12 Mo



No. at Risk

Nevirapine	22	17	8	6	3
Ritonavir-boosted lopinavir	19	14	10	6	5

Con qué drogas comenzar? El que pega primero pega dos veces....

- ◆ **Esquema con IP preferido**
 - lopinavir/ritonavir + 2 INTR
- ◆ **Esquema con IP alternativo**
 - fosamprenavir + ritonavir + 2 INTR para niños ≥ 6 años
 - atazanavir + ritonavir + 2 INTR para niños ≥ 6 años
 - nelfinavir + 2 INTR para niños ≥ 2 años
- ◆ **Uso en circunstancias especiales**
 - fosamprenavir + 2 INTR (sin booster sólo en adolescentes ≥ 13 años y ≥ 39 kg)
 - saquinavir + ritonavir + 2 INTR para adolescentes

Con qué drogas comenzar?

◆ Esquema INNTR preferido

- efavirenz + 2 INTR en niños ≥ 3 años
- *nevirapina + 2 INTR en niños < 3 años o que requieran formulación líquida*

◆ Esquema INNTR alternativo

- nevirapina + 2 INTR en niños ≥ 3 años

NRTI – edad mínima

3TC	RN
D4T	RN
ZDV	RN
DDI	2 semanas
ABC	3 meses
FTC	3 meses
Tenofovir	18 años*

(*>2 años en estudio)

NNRTI – edad mínima

◆ NVP

RN

◆ EFV

3 años*

** (en estudio a partir de los 3 meses)*

IP – edad mínima

- ◆ ATV 3 meses (en estudio)
- ◆ LPV/rtv 2 semanas (PACTG 1030 2 semanas)
- ◆ NFV 6 meses
- ◆ f-APV 6 años
- ◆ SQV en estudio >2 años (PACTG 1038)
- ◆ TPV 2 años
- ◆ DRV 6 años (en estudio > 3años)

Otros

T-20 6 años

Raltegravir 12 años (2 años en PACTG 1066)

Monitoreo de los niños en ARV

- ◆ Dentro de las 2 semanas de iniciar nuevos ARV:
 - Evaluar efectos adversos y adherencia
- ◆ Evaluar la respuesta a las 4 u 8 semanas
 - Evaluar efectos adversos y adherencia
 - Evaluación de laboratorio (CD4, HIV RNA, toxicidad)
- ◆ Para pacientes estables: controles cada 3-4 meses
 - Controlar adherencia, toxicidad y eficacia
- ◆ Algunos pacientes requieren evaluaciones más frecuentes

Guía para el Fallo Viroológico

Identificar y corregir causas

Adherencia



Evaluar la forma de toma del tratamiento (DOT)

Evaluación psicosocial

Intolerancia



Interacción de drogas



Considerar dosaje de drogas

Toxicidad



Repetir CV: si se confirma fallo → Estudio de R

Elegir nuevo tratamiento

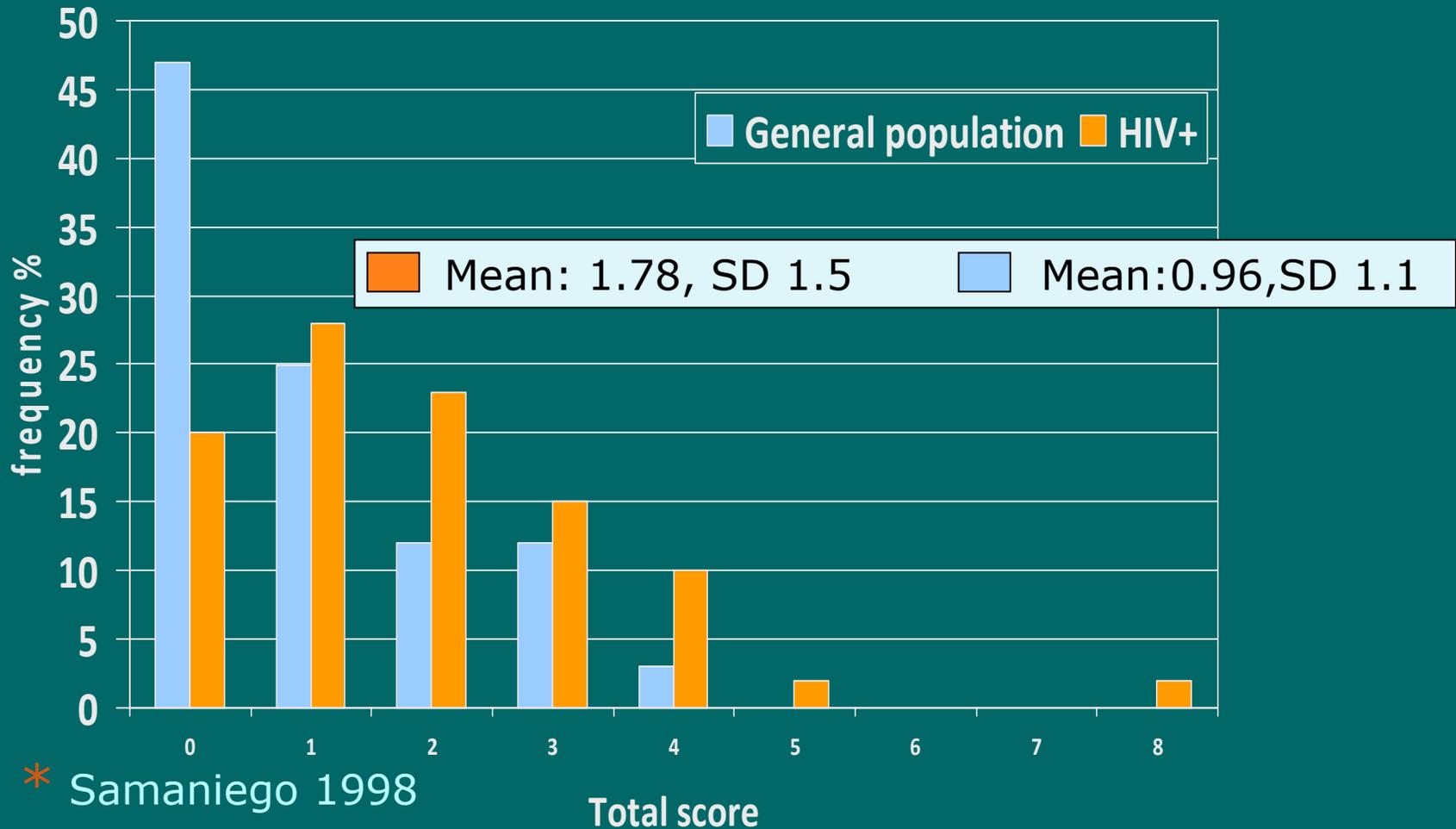
Características psicosociales y adherencia a los ARV en niños con infección HIV perinatal en Buenos Aires

Datos demográficos de niños participantes (N:79)

Característica		N (%)
Sexo	Masculino	39 (49)
	Femenino	40 (51)
Procedencia	Buenos Aires	15 (19)
	Gran Buenos Aires	63 (80)
Tipo de familia	Extendida	26 (33)
	Padre solo	20 (25)
	Nuclear	15 (19)
	Ensamblada	13 (16)
	Adoptiva	5 (6)
Padres	Padres vivos	32 (40.5)
	Un padre fallecido	32 (40.5)
	Ambos padres fallecidos	15 (19)
Conocimiento del diagnóstico	Sí	23 (29)
	No	56 (71)

Inventario de eventos de la vida*

Un número mayor de eventos estresantes estuvieron presentes en comparación con la población normativa



Inventario de eventos de la vida*

Eventos estresantes	HIV+N(%)	Otros N(%)
Familia:		
Hospitalización de un padre	14 (18)	5 (7)
Adición de un miembro en la familia	12 (15)	4(6)
Separación de los padres	12 (15)	3(4)
Ausencia del padre	12 (15)	5 (7)
Mudanza	11 (14)	2 (3)
Hospitalización de los niños	9 (11)	4 (6)
Ausencia de la madre	8 (10)	3 (4)
Muerte de los padres	7 (9)	0 (0)
Financiera:		
Crisis económica grave	10 (13)	12 (17)



Reuniones con familiares y pacientes

Programa CHAMP+



Conclusiones

- ✓ Los beneficios del tratamiento ARV en los niños están bien demostrados
 - ✓ El tratamiento temprano en los lactantes puede prevenir la progresión por lo cual es fundamental un diagnóstico temprano
 - ✓ El acceso al cuidado y el sostén psicosocial es fundamental para poder consolidar todos estos beneficios
- 

