

## Tratamiento antirretroviral de gran actividad en niños VIH positivos. Evolución de la enfermedad relacionada con parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos al comienzo del tratamiento

*Highly active antiretroviral therapy in HIVsero-positive children. Disease progression by baseline clinical, immunological and virological status*

Dra. M. Susana Rodríguez de Schiavi<sup>a</sup>, Dra. Adriana Scrigni<sup>a</sup>,  
Dra. Patricia García Arrigoni<sup>a</sup>, Dra. Rosa Bologna<sup>a</sup>, Dra. Graciela Barboni<sup>b</sup>,  
Dra. Julia Redondo<sup>a</sup>, Dra. Mariana Natri<sup>a</sup>, Dra. Débora Mecikovsky<sup>a</sup>,  
Dr. Claudio Cantisano<sup>b</sup>, Dra. Rina Moreno<sup>c</sup>, Dr. Darío Siciliani<sup>c</sup>,  
Dra. Mónica Lencina<sup>d</sup>, Dra. Nora Luedicke<sup>e</sup>, Dra. Gabriela Rezzónico<sup>e</sup>,  
Dr. José L. Torolla<sup>a</sup>, Dr. Santiago López Papucci<sup>f</sup>, Dr. Miguel Luis<sup>g</sup>,  
Dra. Carmen Libonati<sup>h</sup>, Dr. Luis Gamba<sup>a</sup>, Dra. Jeanette Barbarysky<sup>b</sup>,  
Dra. Ema Pérez Hernández<sup>f</sup> y Dr. Rafael Zlatkes<sup>i</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Desde 1996, los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana reciben tratamientos antirretrovirales denominados de gran actividad (TARGA). El inicio tardío puede restarle eficacia; la administración prolongada aumenta el riesgo de episodios adversos y desarrollo de resistencia, y dificulta la adherencia. Nuestro objetivo fue establecer si existe relación entre los parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos al inicio del tratamiento TARGA, y la evolución de los pacientes. **Población, material y métodos.** Estudio retrospectivo-prospectivo observacional de una cohorte de niños VIH positivos tratados con TARGA a partir de 1998 (n= 564) en hospitales de Buenos Aires y Rosario (promedio de tratamiento: 46,78 meses. Intervalo: 2-91 meses). Se los agrupó según edad (menor o mayor de un año) y evolución (favorable o desfavorable). Se correlacionaron el estadio clínico, porcentaje de linfocitos CD4 y carga viral al comienzo del tratamiento con la evolución.

**Resultados.** No hubo diferencias entre porcentaje y recuento de CD4 y carga viral al inicio entre los niños menores de un año con buena (n= 79) o mala evolución (n: 4). Entre los niños mayores (450 con buena evolución, 31 con evolución desfavorable), fueron predictores de mala evolución al iniciar TARGA, el compromiso clínico grave (estadio C) (p= 0,006), CD4 menor 15% (p< 0,001) y recuento de CD4 menor de 500 células/mm<sup>3</sup> (p= 0,003).

**Conclusiones.** Los niños mayores de un año tienen mejor pronóstico cuando empiezan tratamiento en estadios previos al C, con CD4 > 15% o más de 500 células CD4/mm<sup>3</sup>.

**Palabras clave:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA, VIH, tratamiento antirretroviral de gran actividad, TARGA.

### SUMMARY

**Introduction.** Highly active antiretroviral therapy (HAART) has been administered to children infected with human immunodeficiency virus (HIV) since 1996. This kind of therapy is effective in achieving viral suppression and stopping disease progression but prolonged administration increases the risk of toxic effects, favours the onset of viral resistance and leads to decreased adherence. The aim of the present study was to determine prognostic factors among clinical, immunological and virological parameters at the beginning of HAART.

**Population and methods.** We performed a prospective-retrospective observational analysis of a cohort of 564 HIV+ children assisted in Hospitals of Buenos Aires and Rosario, Argentina, treated with HAART since 1998 (media of treatment: 46.78 months. Range: 2-91 months). Patients were divided in groups according to age (younger or older than one year), and outcome (favourable or unfavourable). Stage, CD4 lymphocytes percentage, CD4 lymphocyte cell count and viral load at the beginning of treatment were analyzed with outcome by means of  $\chi^2$  tests, and logistic regression.

**Results.** No differences were observed on the percentage of CD4 T cells and viral load at baseline, between children under one year of age with good (n= 79) or bad outcomes (n= 4). Among older children (450 with good outcome, 31 with unfavourable), the following were identified as predictors of bad outcome: HAART initiation during stage C (p= 0.006), CD4 T-cell percentage below 15 percent (p< 0.001) and CD4 absolute value below 500 cells/mm<sup>3</sup> (p= 0.003).

**Conclusions.** Children older than one year will have better outcome when HAART is initiated before stage C, with more than 15% CD4 or more than 500 cells/mm<sup>3</sup>.

**Key words:** acquired immunodeficiency syndrome, AIDS, HIV, Highly active antiretroviral therapy, HAART.

- Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".
- Hospital Nacional "Dr. Alejandro Posadas".
- Hospital HIGA Evita. Lanús.
- Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos Gianantonio".
- Hospital de Niños de Rosario "Dr. J. Villela".
- Hospital "Dr. Parmenio Piñero".
- Hospital "Dr. Diego Paroissien. La Matanza".
- Hospital "Dr. José M. Ramos Mejía".

**Conflicto de intereses:**  
Nada que declarar.

**Correspondencia:**  
Dra. M. Susana Rodríguez de Schiavi  
mrodriguez@garrahan.gov.ar

Recibido: 25-3-08  
Aceptado: 24-2-09

## INTRODUCCIÓN

Los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), cuyo uso comenzó a difundirse a partir de 1996, han probado ser eficaces para controlar la progresión de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prolongar la supervivencia, tanto en adultos como en niños.<sup>1-4</sup>

El TARGA consiste en la asociación de tres o más antirretrovirales, con diferentes mecanismos de acción: inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos y no nucleósidos e inhibidores de la proteasa.

Ninguno de los esquemas terapéuticos utilizados hasta el momento ha logrado erradicar la infección; se plantea entonces que el éxito del tratamiento depende del uso continuado, prolongado indefinidamente en el tiempo, de medicamentos que inhiben la replicación viral.

Las dificultades para mantener la adherencia al tratamiento, los efectos adversos no evaluados en el largo plazo y la limitada experiencia en niños, transforman a la población pediátrica en un grupo de interés para el estudio de esta modalidad de tratamiento.

En los primeros años de la epidemia, cuando se observaba una alta mortalidad por las complicaciones agregadas y la respuesta a los tratamientos antirretrovirales era parcialmente satisfactoria, se utilizaron para iniciar el tratamiento parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos que han estado en continua revisión.<sup>5-7</sup>

Los estudios realizados muestran que los niños mayores de un año de edad, asintomáticos, con normalidad de su sistema inmunitario (medido por el porcentaje de linfocitos CD4) y con un número de copias por mililitro de ARN viral plasmático menor a 100.000 ( $\log_{10} < 5$ ) tienen bajo riesgo de progresión de enfermedad aun sin tratamiento.<sup>8</sup> Por el contrario, altos recuentos de ARN viral plasmático (mayores a 100.000 copias/ml), especialmente si se asocian con porcentajes de CD4 menores al 15%, son pronósticos de un alto riesgo de progresión de la enfermedad y óbito en niños no tratados.<sup>8,9</sup>

Todavía no se ha determinado cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento TARGA que permita detener la progresión de la enfermedad, restituir el estado de salud y reconstituir el sistema inmunitario, ni en qué medida, la introducción de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia cambian la evolución de la enfermedad. No existen datos adecuados sobre los predictores más apropiados para indicar el inicio del

tratamiento antirretroviral<sup>10</sup> y no se han publicado resultados de estudios aleatorizados y controlados efectuados en niños, que respondan a este interrogante.

## OBJETIVOS

Evaluar la evolución de una cohorte de niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que iniciaron tratamiento antirretroviral de alta eficacia a partir de 1998 en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires, la Provincia de Buenos Aires y Rosario.

Establecer si existe relación entre estadios clínicos y parámetros inmunológicos (porcentaje y recuento de CD4) y virológicos (carga viral) al inicio del tratamiento y la evolución de los pacientes.

## POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó el estudio retrospectivo-prospectivo, observacional, de una cohorte de pacientes pediátricos VIH+ por transmisión vertical, atendidos en 9 hospitales públicos de la Ciudad de Buenos Aires, Conurbano Bonaerense y Rosario.

Los niños de esa cohorte comenzaron a recibir TARGA a partir de 1998, siguiendo los lineamientos establecidos por el "Grupo de trabajo sobre tratamiento antirretroviral y manejo médico de los niños infectados por el VIH" de los Estados Unidos.<sup>7</sup> La evaluación individualizada comenzó a partir del inicio del tratamiento con TARGA en cada paciente y finalizó con el último control clínico y de laboratorio en el año 2003.

### Criterios de inclusión:

Todos los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana por vía perinatal (según criterios de los CDC<sup>11</sup>) atendidos en los Centros participantes que cumplieran con los siguientes requisitos:

1. Todos los niños vivos al finalizar el estudio que hubieran recibido TARGA durante un año o más.
2. Todos los niños fallecidos por causas relacionadas con la infección por VIH, con un mínimo de un mes de tratamiento TARGA.
3. Un mínimo de dos controles clínicos y de laboratorio (carga viral y recuento de linfocitos CD4) por paciente, por año.
4. Adherencia adecuada (basada en solicitud y retiro oportuno de medicación, e información familiar recabada por el médico tratante).

Se analizaron las historias clínicas para la evaluación retrospectiva y se confeccionó una base de datos donde se registraron las siguientes va-

riables: código de paciente, hospital y profesional responsable del tratamiento, sexo, edad de inicio de tratamiento antirretroviral (uno o dos fármacos), edad de inicio de TARGA, edad en el momento de la evaluación final o muerte, anti-retrovirales utilizados en el tratamiento TARGA, cambio de esquema de tratamiento TARGA, causas de cambio del esquema de tratamiento, tiempo total de tratamiento TARGA, clasificación clínica e inmunológica según los criterios de los CDC,<sup>11</sup> porcentaje y valor absoluto de linfocitos CD4 y cuantificación de la carga viral plasmática, expresada como  $\log_{10}$  en el momento de inicio del tratamiento y en el momento de finalización del estudio, edad y evolución al momento de finalizar el estudio (caracterizada como favorable o desfavorable, comparada con el momento de inicio del tratamiento).

La evolución se consideró "favorable" cuando el paciente presentaba: recuperación nutricional (adecuación de peso para talla), ausencia

o disminución de infecciones graves, ausencia de nuevas enfermedades oportunistas, recuperación de la encefalopatía (crecimiento cefálico, recuperación o ganancia madurativa), cambio de estadio inmunológico por aumento del porcentaje de CD4 a más de 15% (pasaje de compromiso grave a moderado<sup>11</sup>). La evolución se consideró "desfavorable" cuando se observaba detención del crecimiento, declinación persistente de la velocidad de ganancia de peso para la talla a pesar de un adecuado sostén nutricional y sin otra explicación, recurrencia o persistencia de condiciones definitorias de SIDA o muerte, persistencia de CD4 menor a 15%.

El cambio de TARGA se realizó ante efectos adversos, intolerancia a los antirretrovirales utilizados, persistencia o peoría del compromiso clínico, caída del porcentaje y valor absoluto de CD4, falta de disminución ( $0,5 \log_{10}$  o más) o aumento de la carga viral según las Guías utilizadas.<sup>7</sup>

El recuento de linfocitos CD4 se realizó me-

TABLA 1. Características de 564 niños VIH positivos tratados con TARGA

	Promedio	DE	Mediana	Rango
Edad al inicio de TARGA (meses)	54,44	36,97	51	1-164
Edad en la última evaluación o muerte	102,80	41,69	103	12-209
Tiempo de tratamiento TARGA (meses)	46,78	17,52	48	2-91
Cambio de esquema TARGA n (%)	331 (59%)			
	Sexo masculino n (%)		272 (48%)	
	Sexo femenino n (%)		292 (52%)	
	N (sin síntomas)		3 (0,5%)	
	A (síntomas leves)		126 (22%)	
Clasificación clínica al inicio del tratamiento n (%) (*)	B (síntomas moderados)		170 (30%)	
	C (SIDA)		263 (47%)	
	NR		2 (0,4%)	
	1 (CD4 normal)		142 (25%)	
	2 (CD4 15-25%)		205 (36%)	
Clasificación inmunológica al inicio del tratamiento n (%) (*)	3 (CD4 <15%)		214 (38%)	
	NR		3 (0,5%)	
TAR previo n (%)	SÍ		312 (55%)	
	NO		252 (45%)	
	Promedio	DE	Mediana	Rango
Edad de comienzo TAR (meses)	36,33	28,94	30	2-134

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad. TAR: tratamiento antirretroviral (1 o 2 fármacos). N: número de pacientes. DE: desvío estándar. NR: no registrado. Rango: valor mínimo-valor máximo.

(\*) CDC 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(NºRR-12):1-10.

dante técnica de citometría de flujo. El método de cuantificación de la carga viral difirió según el centro relevado. Se utilizaron análisis de RT-PCR para VIH-1 (Amplicor HIV-1 Monitor Test–Roche); prueba de amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico de VIH-1 (NucliSens HIV-1 QT Bio Merrieux) y análisis de amplificación de señal *in vitro* de VIH-1 con sonda de ácido nucleico de cadena ramificada (bDNA) (VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assay, Bayer). Para cada paciente se utilizó siempre la misma técnica.

A los efectos de la evaluación estadística, dadas las diferentes características inmunológicas según edad, la población en estudio fue dividida en dos grupos: 1-12 meses y mayores de 12 meses. A su vez, cada uno de esos grupos se dividió nuevamente según su evolución hasta la finalización del estudio, en evolución favorable y desfavorable.

La evaluación estadística se realizó mediante la confección de una base de datos en programa Excel y dicho programa se empleó para los cálculos de promedios, medianas y desvíos estándar (DE). La comparación de variables entre poblaciones se efectuó mediante análisis de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) y prueba exacta de Fisher. Para el análisis de las variables relacionadas con la supervivencia y de las variables a controlar, se utilizó el método de regresión logística, con el programa SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences for Win-

dows). Un valor de P menor de 0,05 indicó una asociación estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

La población total en estudio comprendió 886 niños VIH+, medicados con TARGA, atendidos en nueve hospitales de Ciudad de Buenos Aires, Conurbano Bonaerense y Ciudad de Rosario, Argentina.

Fueron excluidos 322 niños por no cumplir con los criterios de inclusión (24 por transmisión no perinatal, 122 por mala adherencia, 105 por tiempo insuficiente de tratamiento, 76 por registros incompletos y 34 por pérdida del seguimiento o abandono del tratamiento). Algunos niños cumplían más de un criterio de exclusión.

Se incluyeron 564 pacientes con edades comprendidas entre un mes y 17 años, cuyas características de edad, sexo, clasificación clínica e inmunológica, antecedente de tratamiento antirretroviral previo y tiempo de tratamiento con TARGA, se presentan en la *Tabla 1*. Doscientos sesenta y tres niños (47% de la cohorte) se encontraban en estadio C (sida) y 214 (38%) presentaba compromiso inmunológico grave (porcentaje de CD4 menor de 15%) al comenzar el tratamiento. El tiempo promedio de tratamiento TARGA fue de 46,78 meses (DE 17,52) con un intervalo de tratamiento de 2 a 91 meses. Siete de los 19 niños que fallecieron, lo hicieron antes de cumplir un año de

TABLA 2. Comparación de edad de inicio de TARGA, tratamiento antirretroviral previo y esquema utilizado entre los niños fallecidos y los vivos al finalizar el estudio, de una cohorte de 564 niños VIH positivos tratados con TARGA

	Fallecidos (n: 19)	Vivos (n: 545)
<b>Edad de inicio de TARGA Media (meses) (DE)</b>	60,21 (37,41)	54,17 (36,96)
<b>Edad de inicio <math>\leq</math> 1 año</b>	3	80
<b>Edad de inicio <math>&gt;</math> 1 año</b>	16	465
		P= 0,893 (NS) (*)
<b>TAR previo</b>	<b>Sí</b> 9	303
	<b>No</b> 10	242
		P= 0,4782 (NS) (*)
<b>Esquema con IP</b>	18	436
<b>Esquema con NN</b>	1	74
		P= 0,2565 (NS) (*)
<b>Cambio de esquema</b>	<b>Sí</b> 5	229
	<b>No</b> 14	316
		P= 0,1721 (NS) (*)

n: número de pacientes. DE: desvío estándar. TAR: tratamiento antirretroviral monoterapia o biterapia. IP: inhibidores de la proteasa. NN: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. NS: no significativo. (\*) P: nivel de significación de cada variable para el modelo de regresión logística como predictor de evolución.

tratamiento. Los restantes 557 niños de la población fueron evaluados después de recibir un año o más de tratamiento. El presente estudio evalúa un total de 2.199 años/paciente de tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Ochenta y tres niños iniciaron TARGA antes de cumplir un año de vida.

Se utilizaron 32 combinaciones de antirretrovirales, que incluían Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Estavudina (d4T), Didanosina (ddI), Zalcitabina (ddC) y Abacavir (ABC) como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, Nevirapina (NVP) y Efavirenz (EFV) como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, y Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Indinavir (IND) y Saquinavir (SQV) como inhibidores de la proteasa. Las combinaciones más utilizadas fueron AZT + 3TC + EFV (99 pacientes), AZT + 3TC + RTV (72 pacientes) y 3TC + d4T + RTV (62 pacientes).

Cuatrocientos cincuenta y cuatro pacientes, fueron tratados con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa, 74 con inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa y, en 10 casos, se combinaron los tres grupos de antirretrovirales.

En el 59% de los pacientes (n: 331) se efectuó un cambio de esquema TARGA. Se decidió el

cambio de tratamiento por persistencia o aumento de la carga viral en 192 pacientes, peoría inmunológica en 60, mala evolución clínica en 59, efectos adversos en 9. En 83 pacientes hubo 2 o más causas para el cambio. En 80 pacientes dicha causa no fue registrada. El promedio de tiempo total evaluado de tratamiento entre los niños que no cambiaron esquema TARGA fue de 40 meses (DE: 16,77) mientras que el de los que cambiaron de esquema fue de 51 meses (DE: 17,02).

Durante el período estudiado, fallecieron 19 niños (3,4% de la población). La tasa de mortalidad de la cohorte fue de 0,86 cada cien pacientes por año.

Fallecieron 3 de los 83 niños que iniciaron TARGA antes de cumplir un año de vida, y 16 de los 481 niños que lo iniciaron después de cumplido el primer año. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad de ambos grupos (RR de mortalidad al comenzar el tratamiento después del año de vida: 1,09-0,32 < RR < 3,65- p= 0,893).

En la *Tabla 2* se muestran las características diferenciales entre los niños muertos y los vivos al finalizar el estudio, en sexo, edad de inicio de tratamiento, tratamiento antirretroviral con uno o dos fármacos (TAR) previo al TARGA, y utilización de inhibidores de la proteasa contra inhibi-

Tabla 3. Comparación de indicadores clínicos, inmunológicos y virológicos al inicio del tratamiento con la evolución en 564 niños VIH positivos tratados con TARGA

Indicadores	Edad al comienzo del tratamiento TARGA				P (**)	
	1 a 12 meses (n= 83)		> 12 meses (n=481)			
	Evolución		Evolución			
	Favorable n: 79	Desfavorable n: 4	Favorable n: 450	Desfavorable n: 31		
Clínica (*)	N	-	-	2	-	
	A	17	-	106	3	
	B	12	1	150	7	
	C	50	3	190	21	P= 0,006
	NR	-	-	2	-	
CD 4% inicial Media (DE)	20 (11,62)	23 (4,11)	20 (10,77)	8 (9,24)	P< 0,001	
CD4% final Media (DE)	31 (10,80)	28,25 (15,44)	28 (9,88)	8 (9,28)		
CD4/mm <sup>3</sup> inicial Media (DE)	856 (976)	1.000 (555)	601 (671)	229 (702)	P= 0,003	
CD4/mm <sup>3</sup> final Media (DE)	1.202 (642)	904 (576)	800 (702)	201 (320)		
Carga viral inicial (log <sub>10</sub> ) Media (DE)	5,72 (0,81)	5,78 (0,42)	4,76 (0,86)	5,22 (0,85)	P= 0,026	
Carga viral final (log <sub>10</sub> ) Media (DE)	4,14 (1,1)	5,40 (1,42)	3 (2,73)	4,59 (1,24)		

(\*) 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. (\*\*) P: nivel de significación de cada variable inicial para el modelo de regresión logística como predictor de evolución. La columna de P corresponde a los niños mayores de un año. Los valores de P para menores de un año no fueron significativos. DE: desvío estándar. NR: no registrado.

dores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. En el estudio de regresión logística, ninguna de estas variables estuvo asociada con la evolución. Los mismos predictores se evaluaron para dos nuevos grupos: el primero incluye los niños muertos y los niños con evolución desfavorable (clínica, virológica e inmunológica); el segundo, los niños con evolución favorable. En esta nueva evaluación, tampoco fueron halladas diferencias significativas.

Sólo 34 niños recibieron profilaxis perinatal en forma completa (AZT a la madre durante el embarazo, durante el trabajo de parto y al bebé, 6 semanas) o incompleta (AZT durante el trabajo de parto y al bebé, 6 semanas), fallecieron 2 (a los 71 y 29 meses de edad) y uno evolucionó en forma no satisfactoria con el tratamiento TARGA. El bajo número de casos no permite evaluar si la profilaxis de la transmisión perinatal puede influir en la evolución posterior en los niños tratados con TARGA.

Para el siguiente análisis, se agrupó a la población según edad de comienzo del tratamiento y según evolución, en evolución favorable y desfavorable. Treinta y cinco niños de la cohorte fallecieron o empeoraron su estadio clínico o inmunológico. En la *Tabla 3*, se comparan los estadios clínicos (según las guías de los CDC<sup>11</sup>), el

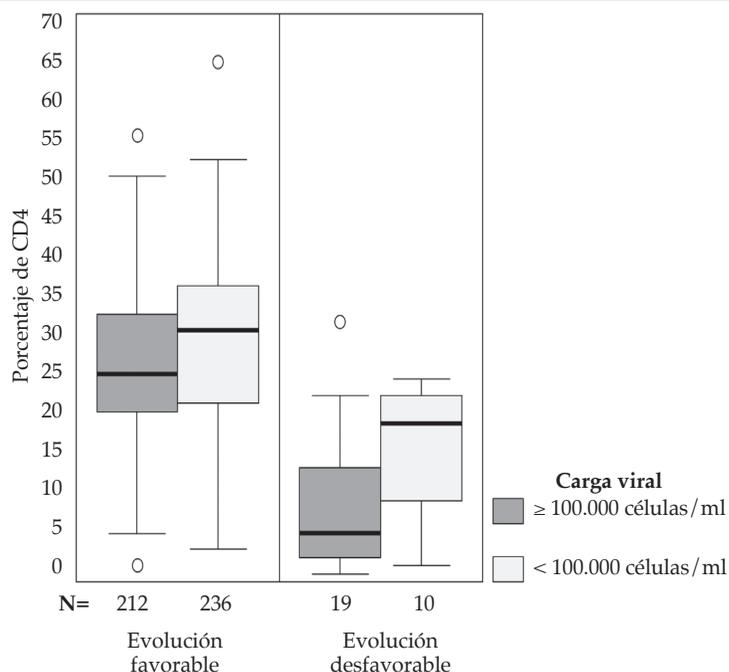
porcentaje y valor absoluto de linfocitos CD4 y la carga viral al iniciar el tratamiento y en el punto de corte final, en los niños que comenzaron tratamiento antes del año de vida y después de él.

Entre los menores de un año, hubo sólo 4 casos con evolución desfavorable. En los niños con buena evolución se observó aumento del porcentaje y del valor absoluto de CD4 y se redujo en promedio la carga viral en 2,58 log<sub>10</sub>. Por el contrario, en los niños que evolucionaron en forma insatisfactoria, la carga viral descendió sólo 0,38 log<sub>10</sub>.

De los 31 niños mayores de un año que tuvieron evolución desfavorable, 21 (67%) iniciaron tratamiento en categoría C. El porcentaje promedio de CD4 al inicio fue mucho menor que el de los que tuvieron evolución favorable (8% contra 20%) así como el valor absoluto de CD4 (229 células/mm<sup>3</sup> contra 767 células/mm<sup>3</sup>). El estudio de regresión logística mostró que iniciar tratamiento en estadio C (P= 0,006), porcentaje de CD4 menor de 15% (P< 0, 001) y recuento de CD4< de 500 células/mm<sup>3</sup> (P= 0,003) fueron predictores de mala evolución. (*Tabla 3*).

Todos los niños de la cohorte con CD4 menor de 15% (incluyendo menores y mayores de 1 año) tuvieron un riesgo 2,77 veces mayor de evolución desfavorable que los niños con porcentaje igual o

FIGURA 1. Comparación de porcentajes de CD4 y carga viral al inicio del tratamiento TARGA, entre los niños mayores de un año de edad, con evolución favorable y desfavorable



Las cajas representan el 50% de los casos. Las líneas negras en su interior el valor de la mediana. Los círculos corresponden a valores atípicos (outlier). N: número de pacientes en cada grupo.

mayor al 15%: RR 2,77 (1,29 < RR < 5,96) (P= 0,0068).

En forma similar a los menores de un año de edad, los niños mayores fallecidos o con evolución desfavorable, no presentaron recuperación del porcentaje de CD4 ni cambio significativo en su valor absoluto. El promedio de disminución de su carga viral entre el inicio de tratamiento y el último control fue de 0,63 log<sub>10</sub>. Cuando la evolución fue favorable, el descenso promedio observado fue de 1,76 log<sub>10</sub> (Tabla 3).

Si bien se observó una diferencia significativa entre los promedios de carga viral al inicio del tratamiento entre los niños con buena y mala evolución (4,76 log<sub>10</sub> contra 5,22 log<sub>10</sub> P= 0,026) (análisis univariado), en la Figura 1, donde se agrupa a los niños mayores de un año con evolución favorable y desfavorable asociando porcentaje de CD4 con niveles iniciales de carga viral, se evidencia que la asociación pronóstica está dada por los porcentajes de CD4 y no por la carga viral (regresión logística, análisis multivariado).

En la Tabla 4, se presentan en forma estratificada para diferentes porcentajes y valores absolutos de CD4 y para tres intervalos de carga viral, el número de pacientes y el porcentaje de pacientes con evolución desfavorable. Como puede apreciarse el mayor número de pacientes con evolución desfavorable se encuentra entre aquellos que iniciaron

el tratamiento con menos de 400 CD4/mm<sup>3</sup> para los niños de 1 a 5 años y con menos de 200 CD4 para los niños mayores de 5 años. Pero recién a partir de las 500 células/mm<sup>3</sup> la evolución desfavorable comprende a un porcentaje menor al 5%.

## DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue determinar, entre los parámetros clínicos y de laboratorio habitualmente utilizados para evaluar a los niños VIH+ al comienzo del tratamiento antirretroviral de gran actividad, los más útiles para efectuar una predicción de la evolución después de un tiempo mínimo de tratamiento de un año. Los estudios publicados hasta el momento evalúan estos parámetros en niños sin tratamiento o con monoterapia con AZT.<sup>8,17</sup> Por ello, consideramos de gran importancia presentar esta experiencia en niños tratados con TARGA.

Si bien la estructura de este trabajo no permite definir con qué niveles de los principales predictores (estadio clínico, porcentaje y valor absoluto de linfocitos CD4) es más adecuado iniciar el tratamiento antirretroviral, orienta sobre puntos críticos por debajo de los cuales puede preverse la muerte, la mala evolución clínica o la falta de recuperación inmunitaria a pesar de un tratamiento adecuado.

Las cohortes de pacientes seguidos desde el

Tabla 4. Probabilidad de muerte o evolución desfavorable en niños VIH+ tratados con TARGA, agrupados por edad, porcentaje de linfocitos CD4, valor absoluto de linfocitos CD4 y carga viral plasmática

	Porcentaje de linfocitos CD4							
	0-10	10,1-15	15,1-20	20,1-25	25,1-30	>30		
<b>Edad</b>	<b>N° de pacientes en cada categoría - Porcentaje de pacientes con evolución desfavorable</b>							
< 1 año	17-0%	11-0%	14-7%	11-18%	17-12%	15-0%		
1-5 años	36-17%	28-7%	47-4%	47-2%	29-3%	48-4%		
> 5 años	63-21%	36-3%	37-5%	23-4%	22-0%	29-0%		
	Recuento de linfocitos CD4/mm <sup>3</sup>							
	0-100	101-200	201-300	301-400	401-500	501-1.000	1.001-1.500	> 1.500
<b>Edad</b>	<b>N° de pacientes en cada categoría - Porcentaje de pacientes con evolución desfavorable</b>							
< 1 año	6-0%	6-0%	2-0%	4-0%	3-0%	24-4%	12-8%	21-5%
1-5 años	10-30%	11-18%	15-0%	14-21%	19-5%	70-1%	58-2%	36-5,5%
> 5 años	31-16%	27-22%	25-4%	21-5%	29-3%	67-1,5%	18-0%	7-0%
	Carga viral (copias de ARN viral/ml)							
	> 1.000.000	101.000-1.000.000	< 100.000					
<b>Edad</b>	<b>N° de pacientes en cada categoría - Porcentaje de pacientes con evolución desfavorable</b>							
< 1 año	11-0%	49-8%	14-0%					
1-5 años	7-4%	108-8%	119-2%					
> 5 años	5-0%	71-10%	156-5%					

nacimiento y tratados según las guías disponibles, no permiten evaluar las posibilidades de un inicio diferido del tratamiento TARGA, que sería clave para reducir la incidencia de efectos adversos, disminuir la aparición de resistencia y mejorar la adherencia. Los trabajos que evalúan eficacia del tratamiento antirretroviral, establecen como objetivo el descenso de la carga viral a valores por debajo de los niveles de detección, aseverando que ese descenso va acompañado de preservación o mejoría de la función inmunitaria. Sin embargo, no se ha observado una correlación temporal entre el descenso de la carga viral, el número de CD4 o la mejoría clínica, e incluso se evidenció aumento del número de CD4 en presencia de virus resistentes al TARGA mientras se sostiene el tratamiento;<sup>12</sup> los datos relevados sobre reconstitución de la función inmunitaria durante el TARGA y las tasas bajas de infecciones oportunistas en pacientes con CD4 menores de 50 células/mm<sup>3</sup>, sostienen que aun iniciando el tratamiento en estadios más avanzados de la enfermedad, puede obtenerse una recuperación paulatina de la función inmunitaria, incluso en ausencia de la supresión virológica completa.<sup>13-15</sup>

La población incluida en este trabajo, por número y procedencia, es altamente representativa para nuestro medio. El relevamiento nacional de casos de SIDA en menores de 13 años notificaba, en agosto de 2000, 1.255 casos. De ellos, 1.066 pertenecían al área comprendida en el estudio<sup>16</sup> y 886 se atendían en los hospitales participantes. Existe una marcada heterogeneidad en cuanto a edad de diagnóstico y estado clínico e inmunológico al inicio del tratamiento, permitiendo analizar la evolución de aquellos niños que comenzaron su tratamiento en estadios considerados tardíos por las guías vigentes.

Dunn y col. buscando responder a la pregunta sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral, estudiaron mediante metaanálisis la progresión de corto plazo a muerte o SIDA de niños sin tratamiento o con monoterapia con AZT. El estudio incluyó 3.491 niños. Para los mayores de 2 años hallaron que el riesgo de muerte aumentaba abruptamente cuando los CD4 eran menores del 10%, y que el riesgo de SIDA aumentaba cuando eran menores del 15%; para los menores, observaron que los niveles de CD4 y la carga viral son pobres predictores de progresión de enfermedad.<sup>17</sup> Mofenson y col., al examinar sueros almacenados de niños fallecidos infectados con el VIH, encontraron que el riesgo relativo de muerte era de 3,0 si el porcentaje basal de CD4 era menor del 15% y

de 2,1 si la carga viral era mayor de 100.000 copias de ARN/mm<sup>3</sup>.<sup>8</sup> En nuestro estudio hallamos un riesgo similar: RR 2,77 (1,29 < RR < 5,96) (P= 0,0068), pero en este caso para muerte y/o mala evolución, en niños tratados con TARGA.

Hogg y col. al estudiar una cohorte de adultos tratados con TARGA, demostraron que el recuento de linfocitos CD4 fue el único predictor independiente de mortalidad en un análisis multivariado. En dicho estudio, quienes comenzaron tratamiento con un recuento mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> presentaron una supervivencia cercana al 100% a los 30 meses de tratamiento.<sup>18</sup> En un estudio colaborativo, realizado en el Reino Unido e Irlanda, no se observó efecto del nivel de ARN viral inicial en la respuesta de incremento de CD4 o reducción de la carga viral, después de realizar un ajuste por edad y porcentaje de CD4 iniciales.<sup>18</sup>

Nuestro estudio, corrobora lo hallado en los estudios efectuados en la población adulta tratada con TARGA. Según lo observado en nuestra población, en el grupo de niños mayores de 1 año, que inician el TARGA, antes de llegar al estadio C y con un nivel mínimo de CD4 de 15% existe una posibilidad significativa de mejorar su estado clínico, reparar el compromiso inmunológico, descender la carga viral y evitar una evolución desfavorable. Pero el punto de corte hallado como significativo para el recuento de linfocitos CD4 (500 células/mm<sup>3</sup>) es llamativamente mayor, independientemente de la edad de los pacientes.

## CONCLUSIONES

1. La edad al inicio del tratamiento, la experiencia previa de tratamiento con uno o dos antirretrovirales, o el cambio de esquema TARGA, no influyen en la evolución a largo plazo (mayor de 48 meses) de los niños tratados con TARGA.
2. Entre los niños menores de un año de vida, no se ha determinado en este estudio correlación entre la evolución y los parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos evaluados al inicio del tratamiento.
3. Los niños mayores de un año de edad, tienen mayor riesgo de muerte o progresión de enfermedad cuando se comienza su tratamiento en estadio C, con CD4 menor de 15% o recuento menor de 500 células/mm<sup>3</sup>.
4. Si bien en el análisis univariado se observa asociación entre la respuesta al tratamiento y el nivel de carga viral inicial, en el multivariado se evidencia que esta respuesta depende del nivel de CD4.

5. Puede esperarse una evolución desfavorable cuando, dentro de los 48 meses de tratamiento TARGA, no se observa incremento en el porcentaje de CD4 o un descenso de carga viral mayor de  $0,6 \log_{10}$ .

En resumen, los niños mayores de un año, tienen mejor pronóstico cuando empiezan tratamiento en estadios previos al C, con CD4 > 15% o más de 500 células CD4/mm<sup>3</sup>.

Los estudios basados en datos de observación tienen limitaciones importantes, especialmente por la posibilidad de confusores por indicación o adherencia. Ante la carencia de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados, el presente puede aportar alguna luz sobre el interrogante planteado. Es de gran interés, corroborar estos hallazgos mediante estudios adecuadamente diseñados que involucren a un número más elevado de pacientes.

#### Agradecimiento

A la Dra. Susana Patricia Rodríguez por su colaboración en la revisión del manuscrito y el análisis estadístico. ■

#### BIBLIOGRAFÍA

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
- Gibb DM, Duong T, Tookey PA, et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003;327:1019-26.
- Rodríguez de Schiavi MS. Impacto del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en las características de las internaciones de los niños VIH positivos. *Medicina Infantil* 2004;XI:101-107.
- Patel K, Hernán MA, Williams PL, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219/219C Study Team. *Clin Infect Dis* 2008;15;46(4):507-15.
- Gazzard B, Moyle G, for the BHIVA Guidelines Writing Committee. 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV sero-positive individuals. *Lancet* 1998; 352:314-316.
- Panel on Clinical Practices for Treatment of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents: the living document. January 28; 2000.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998;47:RR-4.
- Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type I (HIV-I), CD4 lymphocyte percent, and long term mortality risk in HIV-I- infected children. *J Infect Dis* 1997;175(5):1029-38.
- Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Disease progression in HIV-infected infants and children: Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count. *JAMA* 1998;279(10):756-61.
- Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1- infected children. *N Engl J Med* 2004;350:2471-80.
- 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.
- Deeks SG, Hoh R, Grant RM, et al. CD4+ T cell kinetics and activation in human immunodeficiency virus-infected patients who remain viremic despite long-term treatment with protease inhibitors-based therapy. *Jour Infect Dis* 2002; 185:315-23.
- Gray L, Newell ML, Thorne C, et al. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: The first 10 years of life. The European Collaborative Study. *Pediatrics* 2001;108:116-22.
- Melvin AJ, Mohan DM, Arcuino LA, et al. Clinical, virologic and immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:968-74.
- El Sadr W, Burman W, Bjorling Grant L, et al. Discontinuation of prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Eng J Med* 2000;342:1085-1092.
- Boletín sobre el SIDA en la República Argentina. Ministerio de Salud. Año VII Nº 19, setiembre 2000. [Acceso: 13-5-09]. Disponible en : <http://www.msal.gov.ar/sida/pdf/Boletin092000.htm>
- Dunn D, HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1- infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003;362:1605-11.
- Hogg R, Yip B, Chan K, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286(20):2568-2577.
- Walker S, Doerholt K, Sharland M, Gibb D. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS* 2004;18(14):1915-24.