

Tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos con sida: respuesta clínica y seguimiento en el Hospital Escuela entre julio 2002 a diciembre 2003.

Antirretroviral treatment in pediatric patients with aids: clinic response and follow up in the Hospital Escuela from august 2002 to december 2003.

Marly Castellanos Amador*, Marco Tulio Luque,** Doris Maribel Rivera.***

RESUMEN.

OBJETIVO. Evaluar la eficacia, tolerancia y el impacto en la calidad de vida de los pacientes pediátricos con SIDA que reciben terapia antirretroviral (TARV).

MATERIAL Y MÉTODOS. Es un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo de un total de 98 pacientes con SIDA que cumplen el criterio clínico, inmunológico y de adherencia para iniciar tratamiento antirretroviral.

RESULTADOS. El promedio de edad fue de 4 años. El 54% de los casos corresponden al sexo femenino. En el 57% de los casos las madres han fallecido por SIDA. La forma de transmisión predominante fue la perinatal en un 90% de los casos. El 57% de los pacientes fueron clasificados dentro de la categoría clínica B; 30% categoría C, y 12% categoría A. En cuanto al criterio inmunológico en el 57% de los casos corresponden a inmunosupresión severa. En comparación al promedio inicial de linfocitos CD4 hubo un incremento del 48% a los 6 meses de tratamiento y de 102% al año de tratamiento. El 53% de los pacientes se encontraban en desnutrición severa antes del tratamiento, y actualmente solo el 7.5% se encuentran en esta categoría. Antes del inicio de la TARV, el 54% de los pacientes estuvieron hospitalizados en el último año, después de la TARV solo un 8% han sido hospitalizados. En el 99% de los casos se utilizó Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) y Efavirenz como esquema de tratamiento. En el 37% de los casos se presentaron

efectos secundarios, en su mayoría transitorios y solo el 8% requirieron cambio de terapia, 9 pacientes fallecieron y 1 paciente abandonó tratamiento.

CONCLUSIÓN. Este estudio revela un impacto positivo en la calidad de vida del paciente pediátrico con SIDA demostrado por la mejoría de su estado inmunológico, disminución de las hospitalizaciones y mejoría del estado nutricional.

PALABRAS CLAVE. VIH-SIDA, CD4, antirretrovirales, efectos adversos.

ABSTRACT.

OBJECTIVE. To evaluate the effectiveness, tolerance and the impact in the quality of life of the pediatric patients with AIDS that receive antirretroviral therapy.

MATERIAL AND METHODS. It is a prospective, longitudinal and descriptive study of 98 patients with AIDS that fulfills the clinical, immunological and of adhesion criterion to initiate antirretroviral treatment.

RESULTS. The average age was 4 years. 54% of the cases correspond to female sex. In 57% of the cases the mothers had passed away because of AIDS. The route of predominant transmission was the perinatal with 90% of the cases. 57% of the patients were classified within B clinical category; 30% C category, and 12% A category. As far as the immunological criterion in 57% of the cases it corresponds to severe immunosupresión.

*Residente III año Postgrado de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

**Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Escuela. Tegucigalpa, Honduras

*** Servicio de Infectología Pediátrica. Instituto Hondureño de Seguridad Social. Tegucigalpa.

In comparison to the initial average count of CD4 lymphocytes there was an increase of 48% in the 6 months post treatment and 102% at the year. 53% of the patients were in previous severe malnutrition prior to the treatment, and at the moment only the 7,5% are in this category. 54% of the patients were hospitalized in the last year before initiating treatment and only 8% have been hospitalized with antirretroviral treatment. In 91% of the cases Zidovudine (AZT), Lamivudine (3TC) and Efavirenz were used like treatment scheme. In 37% of the cases adverse effects appeared. 9 patients died and 1 left treatment.

CONCLUSION. This study reveals a positive impact in the quality of life of the pediatric patient with AIDS showed by the improvement of its immunological state, diminution of the hospitalizations and improvement of the nutritional state.

KEY WORDS. HIV-AIDS, CD4, antirretrovirals, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) es la mayor causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial desde los primeros casos reportados¹.

La magnitud de la epidemia VIH-SIDA a nivel mundial condiciona un incremento en el número de niños y niñas afectados por el virus, ya sea en forma directa de transmisión del virus y/o indirecta al ser víctimas del abandono o de la orfandad por la muerte de uno o ambos padres.

La infección con VIH en la infancia se asocia a características clínicas y virológicas desafiantes que interfieren con la respuesta a la terapia antirretroviral (TARV); entre estos figuran cargas virales muy altas en el plasma, la presencia de un sistema inmunitario en desarrollo con limitada capacidad de reacción y la poca gama de medicamentos ARV apropiados, tolerables y de agradable sabor para los niños que dificulta su adherencia a largo plazo.

El tratamiento antirretroviral es fundamental en el manejo de los pacientes con SIDA, brindando la posibilidad de mejorar; y se ha demostrado su papel en el retraso de la evolución a SIDA

(Síndrome de Inmunodeficiencia Humana) y en la mejoría de la calidad de vida de éstos pacientes.

Desde la introducción del tratamiento ARV el porcentaje de progresión a SIDA y las muertes relacionadas con la infección por VIH en niños han disminuido de manera significativa. Hoy sabemos que a pesar de potentes fármacos disponibles la erradicación del VIH todavía no es posible ^{2,3}

En Honduras se inició el programa de tratamiento ARV en julio del año 2002, por tal razón se realizó este estudio, con el propósito de dar seguimiento a estos pacientes pediátricos que por cumplir criterios clínico e inmunológico iniciaron tratamiento, a fin de evaluar la respuesta terapéutica mediante evolución clínica e inmunológica, así como la identificación de efectos adversos y factores de adherencia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente estudio fue prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

Se incluyeron 98 pacientes con SIDA que iniciaron tratamiento ARV en la clínica de atención integral al paciente VIH del Hospital Escuela, en el período comprendido de julio del 2002 a diciembre del 2003.

Los criterios para el inicio de tratamiento fueron:

- A) Clínico: todo paciente con síntomas o signos atribuibles al VIH incluidos en la categoría A, B o C según la clasificación del CDC (centro de control de las enfermedades) 1994 ⁴.
- B) Inmunológico: Inmunosupresión moderada o severa según clasificación del CDC o conteo de linfocitos CD4 bajo para la edad o porcentaje menor del 25%.
- C) Viroológico: Carga viral según edad.
< de 30 meses: Más de 300,000 copias de RNA/ml de plasma.
> de 30 meses: Más de 10,000 copias de RNA/ml de plasma.
- D) Adherencia: establecido por un equipo multidisciplinario.

El tratamiento utilizado fué Zidovudina(AZT) + Lamivudina(3TC)+ Efavirenz a dosis recomendadas. (Ver cuadro 1) ⁵.

CUADRO No.1

Nombre genérico	Dosis recomendadas
Zidovudina (AZT)	90-180 mg/m ² dosis cada 8 horas.
Lamivudina (3TC)	4 mg/kg/dosis BID
Efavirenz	10-<15kg = 200 mg. 15-<20 kg = 250 mg. 20-< 25 kg = 300 mg. 25-< 30 kg = 350 mg. > de 30 kg = 400 mg.

A los pacientes se les realizó inicialmente los siguientes estudios de laboratorio: Conteo de linfocitos CD4, Hemograma, nitrógeno ureico, creatinina, transaminasas, colesterol y triglicéridos. Se estableció su clasificación clínica e inmunológicamente.

Se les brindó seguimiento por un año valorando los siguientes aspectos:

- Adherencia
- Conteo de linfocitos CD4
- Número de hospitalizaciones
- Incremento de peso
- Alteraciones de laboratorio: hemograma, química sanguínea.
- Mortalidad
- Falla de tratamiento
- Efectos adversos.

RESULTADOS.

La muestra final obtenida en el período del estudio correspondió a 98 pacientes.

El promedio de edad fue de 4 años, con un rango de edad de 1 mes y 18 años. El 46.9% (N=46) entre 1 y 5 años. El 56% de los casos corresponden al sexo femenino.

Con respecto a la situación del VIH en la familia se encontró que en el 57% de los casos la madre ha fallecido a causa de SIDA, en el 19% de los padres y el 44% de los casos se desconoce.

Los responsables de los niños son los padres en el 40% de los casos, en el 20% los abuelos, 27% instituciones y 11% otros.

Con relación a la ruta de transmisión de VIH encontramos que en el 90% de los casos es perinatal.

Dentro de los factores de riesgo de transmisión perinatal, el parto vaginal se presentó en el 88% de los casos y la lactancia materna en el 40% respectivamente.

En cuanto a la presentación clínica, se encontró el 50% de los casos en categoría B; 30% en categoría C y 12% en categoría A.

Los hallazgos clínicos más frecuentes se describen en el cuadro 2, siendo la diarrea, dermatitis, candidiasis orofaríngea, linfadenopatías y la pérdida de peso los más frecuentes.

En el criterio inmunológico se encontró que el 57% de los casos corresponden a inmunosupresión severa; 24% en inmunosupresión moderada.

Al 94% de los casos se les realizó conteo de linfocitos CD4; encontramos que el 68% (N=63) de los pacientes tenían conteo de linfocitos CD4 menor de 500 u/L inicialmente; a los 6 meses 38% (N=35) y al año 14% (N=13). Ver gráfica 1.

Al comparar el conteo promedio de linfocitos CD4 a los 6 meses con respecto al inicio se encontró un incremento del 48% y al año 102%.

La carga viral no se realizó inicialmente, por falta de disponibilidad.

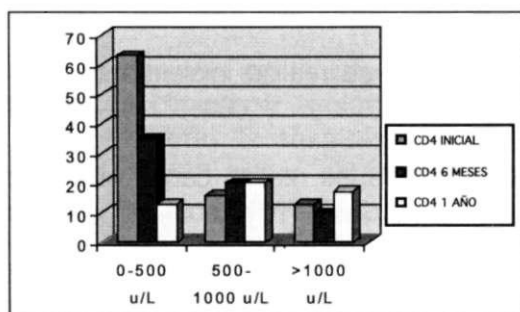
A 27 pacientes se les realizó carga viral después de los 6 meses de TARV y solo en un caso se encontró falla virológica (>100,000 copias de RNA/ml de plasma).

El 54% de los pacientes tienen antecedentes de hospitalización en el año previo al inicio de TARV, con un promedio de 1.7 de hospitalizaciones, con duración promedio de 21 días. Rango: 2 - 89 días.

CUADRO No. 2
Hallazgos clínicos más frecuentes
en pacientes con SIDA antes del inicio
de la TARV.

Presentación clínica	Número	%
Diarrea	39	38.6
Dermatitis	35	34.6
Candidiasis orofaríngea	33	32.6
Linfadenopatías	33	32.6
Hepatomegalia	26	25
Disminución de peso	24	23.7
Neumonía	20	19.8
Rinosinusitis Recurrente	20	19.8
Hipertrofia de parótidas	19	18.8
Otitis media recurrente	18	17.8
Hepatoesplenomegalia	14	13.8
Fiebre prolongada	12	11.8
Encefalopatía	10	9.9
Herpes Zoster	5	4.9
Tuberculosis	4	3.9
Dermatofitosis	4	3.9
Molusco contagioso	4	3.9
Otros	10	9.4

GRÁFICO No. 1
PERFIL DE LOS LINFOCITOS CD4 DURANTE
EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO



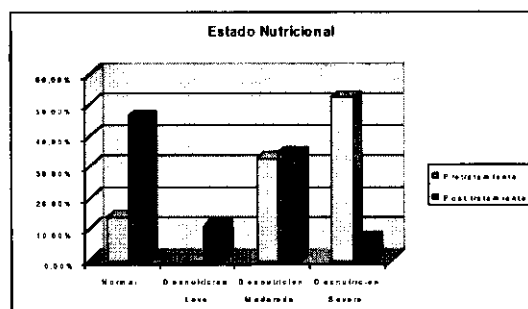
Después de la TARV, solo el 8% de los pacientes han requerido hospitalización, con una estancia hospitalaria promedio de 12 días. Rango: 1-30 días. Con respecto al criterio de adherencia al tratamiento ARV inicialmente el 99% de los casos lo cumplió, y solo hubo un abandono de tratamiento.

Con relación al estado nutricional del paciente, al inicio el 53% (N=48) en desnutrición aguda severa y un año después de la terapia, solo el 7.5% se encuentran con desnutrición aguda severa, (ver Gráfico 2). En el 13% de los casos encontramos incremento transitorio de las transaminasas, y 4% de niveles de colesterol. Ningún paciente tuvo alteración de las pruebas de función renal.

En el 99% de los casos se utilizó el esquema de tratamiento ARV que consiste en: Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz.

Solo en el 7% de los casos hubo cambio de terapia ARV debido a efectos adversos y en un caso por falla terapéutica. La mortalidad en este estudio fue de 9 pacientes que corresponde al 9% de los casos. De los pacientes que fallecieron el 89% se encontraban en categoría clínica C, y solo el 78% se determinó el conteo de linfocitos CD4, y corresponden a inmunosupresión severa. En el 37% de los casos se presentaron efectos adversos, (ver cuadro 3).

GRÁFICO No. 2
ESTADO NUTRICIONAL
DE LOS PACIENTES CON TARV



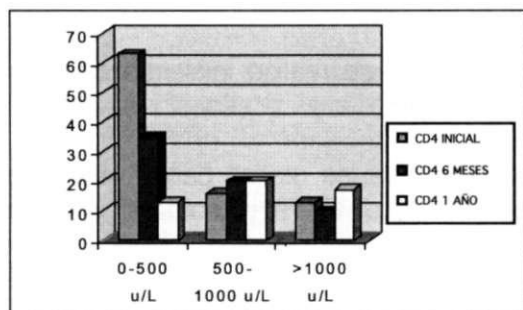
CUADRO No. 3
EFECTOS ADVERSOS

EFECTOS ADVERSOS	%	N
Cefalea	9.9	10
Mareos	5.9	6
Náuseas	8.9	9
Vómitos	10.8	11
Diarrea	7	9
Anemia severa	7.9	8
Somnolencia	12.8	13
Otros	6.6	7

CUADRO No. 2
Hallazgos clínicos más frecuentes
en pacientes con SIDA antes del inicio
de la TARV.

Presentación clínica	Número	%
Diarrea	39	38.6
Dermatitis	35	34.6
Candidiasis orofaríngea	33	32.6
Linfadenopatías	33	32.6
Hepatomegalia	26	25
Disminución de peso	24	23.7
Neumonía	20	19.8
Rinosinusitis Recurrente	20	19.8
Hipertrofia de parótidas	19	18.8
Otitis media recurrente	18	17.8
Hepatoesplenomegalia	14	13.8
Fiebre prolongada	12	11.8
Encefalopatía	10	9.9
Herpes Zoster	5	4.9
Tuberculosis	4	3.9
Dermatofitosis	4	3.9
Molusco contagioso	4	3.9
Otros	10	9.4

GRÁFICO No. 1
PERFIL DE LOS LINFOCITOS CD4 DURANTE
EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

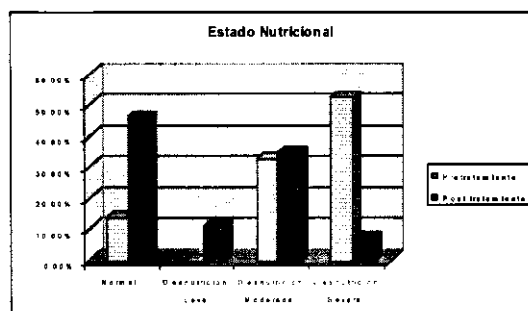


Después de la TARV, solo el 8% de los pacientes han requerido hospitalización, con una estancia hospitalaria promedio de 12 días. Rango: 1-30 días. Con respecto al criterio de adherencia al tratamiento ARV inicialmente el 99% de los casos lo cumplió, y solo hubo un abandono de tratamiento.

Con relación al estado nutricional del paciente, al inicio el 53% (N=48) en desnutrición aguda severa y un año después de la terapia, solo el 7.5% se encuentran con desnutrición aguda severa, (ver Gráfico 2). En el 13% de los casos encontramos incremento transitorio de las transaminasas, y 4% de niveles de colesterol. Ningún paciente tuvo alteración de las pruebas de función renal. En el 99% de los casos se utilizó el esquema de tratamiento ARV que consiste en: Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC)+ Efavirenz.

Solo en el 7% de los casos hubo cambio de terapia ARV debido a efectos adversos y en un caso por falla terapéutica. La mortalidad en este estudio fue de 9 pacientes que corresponde al 9% de los casos. De los pacientes que fallecieron el 89% se encontraban en categoría clínica C, y solo el 78% se determinó el conteo de linfocitos CD4, y corresponden a inmunosupresión severa. En el 37% de los casos se presentaron efectos adversos, (ver cuadro 3).

GRÁFICO No. 2
ESTADO NUTRICIONAL
DE LOS PACIENTES CON TARV



CUADRO No. 3
EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTOS ADVERSOS	%	N
Cefalea	9.9	10
Mareos	5.9	6
Náuseas	8.9	9
Vómitos	10.8	11
Diarrea	7	98
Anemia severa	7.9	8
Somnolencia	12.8	13
Otros	6.6	7

DISCUSIÓN.

En nuestro país hay 19,792 casos de VIH positivos de los cuales la población pediátrica corresponde a un 6.9% de los casos <math>\hat{<math>

Desde el inicio de la epidemia, se estima que 3.8 millones de menores de 15 años de edad se han infectado con el VIH-SIDA; más de 8 millones, más de 8 millones de niños han perdido a su madre por causa de SIDA (>).

En el presente estudio más de la mitad de los niños son víctimas de la orfandad, ya que el miembro más afectado es la madre.

La vía de transmisión del VIH predominante en esta cohorte es la perinatal en el 90%, lo que coincide con datos publicados en la literatura médica (⁹¹⁰¹¹). El 10% restante corresponde a transmisión sexual (4%); transfusión de hemoderivados (1%) y vía no identificada (5%).

En cuanto a la categoría clínica el 80% se encuentra en categoría clínica B y C, dato que no difiere al compararse con otro estudio realizado en nuestro país en el paciente pediátrico <math>\hat{<math>

Hay factores que determinan el grado de adherencia como son el grado de escolaridad, la procedencia, acceso al sistema de salud y a pesar de existir en este estudio el 99% de las casos cumplió este criterio.

La decisión del inicio de TARV en pediatría depende de factores como porcentaje de linfocitos CD4, carga viral y estado clínico del paciente <math>\hat{<math>

En este estudio se logró realizar conteo de linfocitos CD4 desde el inicio del tratamiento, generando un impacto ya que se evidencia que el hecho de estar con TARV incrementa el conteo de linfocitos CD4 mejorando el estado inmunológico del paciente.

La carga viral es un marcador fundamental en la progresión de la enfermedad, constituye la base para el seguimiento y detección oportuna de falla a la terapia. ¹³¹⁴⁴.

No se logró realizar carga viral inicial, pero después de 6 meses de terapia se le realizó al 27% de los pacientes, encontrando solo en un paciente falla terapéutica.

Con relación a la hospitalización se logra demostrar que la terapia tiene un impacto en la disminución de los gastos hospitalarios y mejoría de la calidad de vida del paciente; lo que se demuestra una disminución de las hospitalizaciones de un 54% a un 8% y la tendencia de disminución de infecciones oportunistas en el grupo de estudio.

Otros indicadores de mejoría proporcionada del TARV es la mejora del estado nutricional que se ve evidenciada de que el 53% de los pacientes con desnutrición aguda severa al momento del inicio de la terapia, disminuye a un 7.5% de los pacientes en el análisis del primer año. Cabe destacar que estos pacientes que corresponden al 7.5% tienen menos tiempo de TARV.

En el 4% de los casos presentan dislipidemias antes de iniciar la terapia y no durante ésta; y la literatura indica que la hipercolesterolemia es uno de los efectos secundarios que se pueden presentar durante la terapia ⁵.

Uno de los pilares en el manejo del paciente con SIDA en la TARV; que incluye una combinación de medicamentos contra la replicación del virus. En este estudio se utiliza el esquema de dos análogos de nucleósidos (AZT, 3TC) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (Efavirenz), con una tolerancia aceptable, ya que solo el 7% de los casos hubo cambio de terapia por efectos adversos.

La mortalidad está estrechamente relacionada con el grado de inmunosupresión y categoría clínica; como podemos observar en este grupo, la mayoría de los casos de muerte corresponden a categoría clínica e inmunológica avanzada, y en su mayoría

los pacientes fallecieron durante el primer mes de haber iniciado terapia antirretroviral (inicio tardío del TARV por falta de acceso).

CONCLUSIÓN.

Pedemos concluir que la terapia antirretroviral en los pacientes pediátricos con SIDA genera un impacto positivo en la calidad de vida, demostrado por la mejoría de su estado inmunológico, estado nutricional, disminución de las hospitalizaciones y estancia hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erazo Martinez K, Rivera D, Soto RG. Caracterización Clínico-Epidemiología de pacientes pediátricos con SIDA atendidos en el hospital Escuela. Rev. Med. Post-UNAH. 2002, Vol 7 (1): 15-21.
2. Saéz L Lorens X, Violarly A, Deetz C, Ba R, Gomez P, Handelsman E. Evaluación durante 48 semanas de lopinavir/ ritonavir, un nuevo inhibidor de la proteasa, en niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia. The Pediatric Infectious Disease Journal. Vol. 22 3, March 2003.216-223.
3. Van Rossum AM, Fraaij PL, De Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. Lancet Infect Dis 2002; 2:93.102.
4. The working group on Antiretroviral Therapy. Guidelines for the use on Antiretroviral Agents in paediatr HIV infection. June 25, 2003. WWW.hivatis.org.
5. Centers for Disease Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43 (rr-12): 1-10.
6. Manual de Atención clínica del paciente pediátrico. Secretaría de Salud; Departamento de ITS/TBC/SIDA. Tegucigalpa, noviembre del 2001.
7. Informe Estadístico Mensual de la situación de VIH-SIDA en Honduras período 1985-2003. Secretaría de salud.
8. UNAIDSAA/HO / UNICEF. Epidemiological Fact sheets by country. Update 2002.
9. Burchett K.S. Pizzo P. Infección por VIH en lactantes, niños y adolescents. Pediatrics in Review 2003; 24 (6):371-78.
10. Mofeson L, Wilfert C. Patogénesis and interuption of vertical transmission, In Pizzo Philip A, Wilfert C; Pediatrics AIDS. The Challenge of HIV infection in infants, children and adolescents. 3ed. Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, USA 1998.
11. Beltran Higuera S. Infección VIH-SIDA. En Ucros S, Caicedo A, Llano G. Guías Pediatría práctica basadas en la evidencia. 1ed. Bogotá. Editorial Médica Panamericana, 2003.
12. Parks W. Virus de Inmunodeficiencia Humana en Bherman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson Tratado de Pediatría. 15ed. México, McGraw-Hill Interamericana. 1997, vol 1, p 1154-58.
13. Colaborativo Español para la Infección por el VIH en pediatría (CEVIHP) Grupo de trabajo de VIH de la sociedad de infectología Pediátrica. Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños. Actualización 2003. Anales de Pediatría ,2004. Vol 60, número 3. p. 262-268.
14. Resino S, Bellon J, Gurbindo D, Ramos T, Mellado M, Leon J, et al. Viral load and CD4+ T lymphocyte response to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children. Clin Infect Dis. 2003 Nov 1,37(9): 1216-25.
15. Hadigan K. Hyperlipidemia in children with HIV infection: an emerging problem. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2003 ; 1 (1): 143-50.