

La quimioprofilaxis postexposición al virus de la inmunodeficiencia humana en el niño y el adolescente

M. Campins Martí y C. Rius Gibert

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospitals Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 356-359)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) es actualmente el principal problema de salud pública en el mundo. Desde el inicio de la epidemia hace más de 15 años, el VIH ha infectado a unos 50 millones de personas. Según las últimas estimaciones de la OMS, a finales de 1999 había 33 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, siendo el número de nuevas infecciones para este año de 5,6 millones y el número de defunciones de 2,6 millones¹. Alrededor del 95% de los casos y el 95% de las defunciones se producen en los países en vías de desarrollo y afectan especialmente a adultos jóvenes y de forma creciente a las mujeres. El número de casos de sida pediátrico asciende a 1,2 millones, con más de medio millón de nuevas infecciones en 1999.

En España, desde el diagnóstico del primer caso de sida en 1983, se ha producido un incremento notable en su incidencia hasta alcanzar un máximo en 1994, con un descenso progresivo desde entonces. En 1998 el número de casos declarados fue de 3.460, y en 1999 de 2.802, lo que representa una disminución del 19%. Este descenso se ha producido en todas las categorías de transmisión, con una casi total desaparición de casos infectados a partir de la recepción de hemoderivados o transfusión de sangre. Esta disminución es menos manifiesta en el grupo de transmisión heterosexual, que se configura como el principal grupo de riesgo en el futuro².

En la edad pediátrica los principales mecanismos de transmisión son el maternofetal o vertical y, con una frecuencia mucho menor, la vía parenteral a través del consumo de drogas, sobre todo a partir de la adolescencia, y la vía sexual que afecta, también en la mayoría de los casos, a adolescentes.

LOS ANTIRRETROVIRALES COMO QUIMIOPROFILAXIS

La quimioprofilaxis con antirretrovirales ha tenido un impacto muy manifiesto en la prevención de la infección por transmisión vertical. La quimioprofilaxis con zidovudina (AZT) durante el tercer trimestre del embarazo, el parto y las primeras 6 semanas de vida, según el protocolo ACTG 076, se ha asociado a una reducción de la tasa de transmisión vertical desde el 25 al 8%³. A partir del conocimiento de los resultados de este ensayo clínico, se realiza cribado serológico durante el embarazo y quimioprofilaxis en las gestantes seropositivas en todos los países desarrollados. Los resultados observados han abierto las puertas hacia la investigación de la utilización de quimioprofilaxis con fármacos antirretrovirales para otras vías de transmisión.

A principios de los noventa se inician investigaciones con modelos animales y se observa que la administración de AZT o de 3-fluorotimidina en las primeras 72 h postinoculación endovenosa del virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) a macacos se correlaciona con una supresión o retraso de la antigenemia, siendo la eficacia superior si la quimioprofilaxis se administra en las primeras 8 h de la inoculación viral⁴. El mismo efecto fue observado posteriormente por otros investigadores utilizando estavudina⁵.

Al analizar la secuencia temporal de la patogenia de la infección por el VIH-1, la infección sistémica no se produce de forma inmediata después de la exposición y transmisión del virus, sino que hay un período que se podría llamar "ventana de oportunidad" durante el cual la administración de antirretrovirales modificaría la replicación viral. Las células dendríticas de la mucosa y la piel son las células diana de la infección primaria por el

Correspondencia: Dra. M. Campins Martí.
Dr. Roux, 103, ático. 08017 Barcelona. Correo electrónico: magca@jet.es

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

TABLA 1. Gradación del riesgo de transmisión

Vía de exposición	Riesgo de infección (%)
Transfusión de sangre contaminada	95
Pinchazo con una aguja contaminada con sangre reciente de ADVP	0,67
Exposición percutánea ocupacional	0,3
Exposición mucosa ocupacional	0,09
Sexual anal receptiva sin protección	0,1-3
Sexual vaginal receptiva sin protección	0,1-0,2
Sexual oral receptiva con eyaculación	(?)

TABLA 2. Indicaciones de la quimioprofilaxis en pediatría

Niño sometido a maltrato sexual o adolescente sexualmente activo con persona VIH positiva, si existe:
Penetración sin protección
Contacto orogenital con eyaculación
Niño con exposición percutánea con objeto contaminado con sangre de persona VIH positiva

VIH, y es a partir de las siguientes 24-48 h cuando se produce la migración del virus y la infección de los linfocitos CD4 en los ganglios linfáticos regionales. A los 5 días, el virus es ya detectable en sangre periférica. Teóricamente, el hecho de iniciar la quimioprofilaxis precozmente después de la exposición podría prevenir o inhibir la infección sistémica al limitar la proliferación del virus en sus células diana⁶.

Quimioprofilaxis postexposición ocupacional

En 1995 se publicaron los resultados de un estudio caso-control colaborativo entre cuatro países realizado en personal sanitario. Su objetivo era reducir el riesgo de la transmisión ocupacional del VIH después de una exposición percutánea con sangre procedente de un paciente infectado. La quimioprofilaxis con AZT se asoció a una reducción del 81% del riesgo de transmisión después de un pinchazo accidental con una aguja contaminada⁷. A partir de estos resultados los Centers for Disease Control and Prevention elaboraron las recomendaciones actuales de quimioprofilaxis postexposición en el personal sanitario, según las cuales se establece una gradación del riesgo de transmisión según el tipo de exposición (percutánea o cutaneomucosa) y en función de las características del paciente fuente. La quimioprofilaxis recomendada consiste en la administración precoz de dos inhibidores de la transcriptasa inversa (AZT y lamivudina) a los que se aconseja añadir un inhibidor de las proteasas (indinavir o nelfinavir) según el gradiente de riesgo que se considere⁸.

Quimioprofilaxis postexposición no ocupacional

La quimioprofilaxis postexposición al VIH fuera del ámbito laboral es necesario que sea planteada haciendo

una cuidadosa valoración del riesgo de contagio. El riesgo de transmisión del VIH varía considerablemente en relación al tipo de exposición o vía de transmisión⁹⁻¹¹. En la tabla 1 se expone el riesgo de seroconversión para cada tipo de exposición. En pediatría se planteará tanto ante una exposición sexual aislada sin protección con una persona con infección conocida, ya sea en el caso de relaciones sexuales en adolescentes o en situaciones de abusos sexuales o violaciones en niños de cualquier edad, como después de una exposición percutánea, ya sea en el contexto de la drogadicción en adolescentes o bien en el caso de un niño que sufre un pinchazo con una aguja de una persona VIH positiva conocida (tabla 2)¹². No se aconseja su aplicación si el riesgo de transmisión es bajo, el tiempo transcurrido desde la exposición es superior a 72 h o si existe previsión de mal cumplimiento por parte de la persona expuesta.

Lógicamente, estas situaciones son poco frecuentes en pediatría en comparación con su frecuencia en adultos. Sin embargo, por desgracia tampoco son excepcionales: en los EE.UU., por ejemplo, cada año más de un millón de niños son maltratados y en un 25% de los casos se trata de abusos sexuales, especialmente en las niñas¹³. Además, en muchas ocasiones los agresores son personas con enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por el VIH. Una revisión reciente realizada por Beck-Sagué¹⁴ recoge los principales estudios sobre agresiones sexuales en niños publicados entre 1988 y 1996; en la serie más numerosa incluida se estudian 5.622 niños sometidos a maltrato sexual y en 28 casos se detecta infección por el VIH, sin evidencia de otra posible vía de transmisión¹⁵.

Antes de indicar la quimioprofilaxis es necesario tener en cuenta las consideraciones siguientes: *a*) la probabilidad de infección por el VIH en la persona fuente; *b*) la probabilidad de transmisión a la persona expuesta en función de la vía de exposición; *c*) el tiempo transcurrido desde la exposición (si es más de 72 h no se recomienda la quimioprofilaxis); *d*) la eficacia de la quimioprofilaxis con antirretrovirales, y *e*) la probabilidad de cumplimiento en la persona expuesta¹⁶.

Los antirretrovirales pueden ser de tres tipos: *a*) los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos; *b*) los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, y *c*) los inhibidores de las proteasas. En la quimioprofilaxis postexposición las recomendaciones actuales incluyen la utilización de dos fármacos del primer grupo y consideran la posibilidad de añadir un inhibidor de las proteasas si la persona fuente está afectada de sida en estadio avanzado, tiene una carga viral alta (> 50.000 copias/ml) o bien ya ha recibido tratamiento con AZT y lamivudina (3TC) (tabla 3)¹⁷.

En la tabla 4 se exponen las formas de presentación y las dosis recomendadas de los principales antirretrovirales en pediatría¹⁸. La duración de la quimioprofilaxis ha

TABLA 3. Antirretrovirales usados en quimioprofilaxis postexposición

Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos	Inhibidores de las proteasas
Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Indinavir (IDV)	
Didanosina (ddI)	Nelfinavir (NFV)
Zalcitavina (ddC)	Saquinavir (SQV)
	Ritonavir (RTV)

TABLA 4. Formas de presentación y dosis de los antirretrovirales más utilizados en pediatría

Zidovudina (jarabe 10 mg/ml, cápsulas 100 y 300 mg)	
Neonatos:	2 mg/kg/6 h
Niños:	90-180 mg/m ² /6-8 h
Adolescentes:	300 mg/12 h
Lamivudina (jarabe 10 mg/ml, cápsulas 150 mg)	
Neonatos:	2 mg/kg/12 h
Niños:	4 mg/kg/12 h
Adolescentes:	150 mg/12 h
	(si < 50kg: 2 mg/kg/12 h)
Indinavir (cápsulas 200 y 400 mg)	
Neonatos:	no recomendado
Niños:	500 mg/m ² /8 h
Adolescentes:	800 mg/8 h
Nelfinavir (polvos para dilución en solución oral)	
Neonatos:	10 mg/kg/8 h
Niños:	20-30 mg/kg/8 h
Adolescentes:	750 mg/kg/8 h

de ser de 4 semanas. Existen una serie de consideraciones que deben plantearse siempre que se prescribe quimioprofilaxis postexposición: en primer lugar, el elevado número de efectos adversos que se asocian a estos fármacos; entre el 50 y el 90% del personal sanitario que recibe quimioprofilaxis postexposición ocupacional los presenta y es causa de un 25% de abandonos en el tratamiento¹⁹. Un posible riesgo es la posibilidad de disminución en la adopción de las medidas de prevención primaria, por lo que siempre deben valorarse cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Antes de iniciar la quimioprofilaxis se recomienda dar una correcta información a los padres sobre los riesgos y beneficios de esta medida y solicitar el consentimiento informado. Se realizará un hemograma y una valoración del funcionalismo hepático y renal del niño, de forma basal, con la finalidad de permitir hacer una mejor valoración posterior de los posibles efectos adversos asociados a la quimioprofilaxis, así como un nuevo control a los 15 días. Asimismo, deben efectuarse los controles serológicos pertinentes frente al VIH y a los virus de las hepatitis B o C, según la existencia o no de coinfección por estos virus en la persona fuente (tabla 5)^{16,17}.

TABLA 5. Protocolo de actuación

1. Información sobre los riesgos y beneficios de la quimioprofilaxis
2. Solicitar consentimiento informado
3. Analítica basal
– Anti-VIH, anti-VHC y anti-HBc
– Hemograma
– Pruebas de función hepática y renal
4. A los 15 días: hemograma, pruebas de función hepática y renal
5. Controles serológicos: anti-VIH/anti-VHC/anti-HBc (4-6 semanas, 3 meses, 6 meses y 12 meses)

Se han publicado algunos estudios de coste-efectividad de la quimioprofilaxis en los EE.UU.^{20,21}. La quimioprofilaxis con AZT y 3TC durante 4 semanas cuesta 500 dólares, si además se añade indinavir cuesta 500 dólares más; a esto hay que sumar los gastos de las visitas y del seguimiento durante un año, que es de 600 dólares. El coste por exposición es de 1.600 dólares; el coste del tratamiento de un paciente con sida se estima en 119.000 dólares. Si se considera un riesgo de transmisión de hasta un 3%, como sería el caso de la relación sexual anal receptiva, cada infección prevenida cuesta 16.000 dólares, mucho menos que el coste asociado al tratamiento de un caso.

Por último, se debe tener siempre presente que la quimioprofilaxis postexposición no es más que el último eslabón a utilizar cuando han fracasado las medidas de prevención primaria, que son las únicas realmente eficaces para evitar la infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA/OMS. La epidemia de SIDA: situación en diciembre de 1999. <http://www.unaids.org/>.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. <http://www.msc.es/sida/epidemiologia/home.htm>.
3. Connor EM, Sperling RS, Gelbert R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-1180.
4. Martin LN. *J Infect Dis* 1993; 168: 825-835.
5. Watson A. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 1375-1381.
6. Spira AI, Marx PA, Patterson BK et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-225.
7. CDC. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposures to HIV-infected blood-France, United Kingdom and United States, January 1988-August 1994. *MMWR* 1995; 44: 929-933.
8. CDC. Public health service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 1998; 47(RR-7): 1-34.

9. Ippolito G, Puro V, De Carli G, The Italian Study Group on occupational risk of HIV infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: Italian Multicenter Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1451-1458.
10. DeGruttola V, Seage GRD, Mayer KH, Horsburgh CR Jr. Infectiousness of HIV between male homosexual partners. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 849-856.
11. Mastro TD. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996;10 (Supl A): 75-82.
12. Campins M. Sida pediátrico: estrategias preventivas. En: Sasot Llevadot J, Moraga Llop FA, editores. *Psicopediatría en atención primaria. Nuevas estrategias preventivas y terapéuticas*. Barcelona: Prous Science, 1999; 49-60.
13. Finkelhor D, Hotaling G, Lewis IA, Smith C. Sexual abuse in a National Survey of adult men and women. *Child Abuse Negl* 1990; 14: 19-28.
14. Beck-Sagué CM, Solomon F. Sexually transmitted diseases in abused children and adolescent and adult victims of rape: review of selected literature. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Supl 1): 74-83.
15. Gellert GA, Durfee MJ, Berkowitz CD, Higgins KV, Tubiolo VC. Situational and sociodemographic characteristics of children infected with human immunodeficiency virus from pediatric sexual abuse. *Pediatrics* 1993; 91: 39-44.
16. CDC. Management of possible sexual, injection-drug-use, or other nonoccupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy: Public Health Service Statement. *MMWR* 1998; 47(RR-17): 1-14.
17. Katz MH, Gerberding JL. The care of persons with recent sexual exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1998; 128: 306-312.
18. CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998; 47(RR-4):
19. The HIV Postexposure Prophylaxis Registry. Interim report 17 October through 1 March 1998. Registry of health care workers receiving postexposure prophylaxis after occupational exposure to human immunodeficiency virus. Wilmington, NC: The HIV Postexposure Prophylaxis Registry, 1997.
20. Li RW, Wong JB. Postexposure treatment of HIV. *N Engl J Med* 1997; 337: 499-500.
21. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR. Postexposure treatment of HIV. *N Engl J Med* 1997; 337: 500-501.