J.T. Ramos Amador*,
J. Saavedra Lozano*,
M^a I. de José Gómez**

An Esp Pediatr 1998;48:456-469.

Consideraciones generales

Hasta el 30 de septiembre de 1997 se han notificado en España un total de 47.698 casos acumulados de SIDA, de los cuales 832 (1,7%) son pediátricos (menores de 13 años).⁽¹⁾ En niños, más del 90% de las infecciones se deben a transmisión vertical. Globalmente, la epidemia en niños continúa expandiéndose porque la mayoría de las mujeres no tiene acceso a medidas para interrumpir la transmisión del virus de la madre al niño, y cuando existen, como la administración de zidovudina (ZDV) a la madre y recién nacido,⁽²⁾ en ocasiones las madres no son identificadas durante el embarazo.⁽³⁾ Por tanto, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la infancia continúa siendo un gravísimo problema sanitario.

La infección por el VIH es una enfermedad crónica y compleja, con afectación multisistémica. El tratamiento antirretroviral es fundamental en el manejo de los pacientes infectados, y desde los primeros ensayos se demostró su papel en el retraso de la aparición de SIDA,^(4,5) en la mejoría de la calidad de vida y de manifestaciones clínicas en niños,⁽⁶⁾ y en el aumento de la supervivencia en adultos con enfermedad avanzada.⁽⁷⁾

En los últimos dos años ha cambiado drásticamente la situación, pues se ha pasado de considerar la enfermedad como mortal en la mayoría de los casos, a considerarla como crónica. Incluso algunos autores han especulado con la hipotética posibilidad de erradicación del virus.⁽⁸⁾ Este cambio en la evolución de la enfermedad se basa en el mejor conocimiento de la patogenia del VIH,⁽⁹⁾ en el hallazgo de nuevos marcadores de progresión, como la carga viral (CV), con gran sensibilidad pronóstica y de control del tratamiento,⁽¹⁰⁾ y en el desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales.

A pesar de estos avances, las decisiones acerca del tratamiento antirretroviral, sobre todo en niños, todavía en muchas ocasiones se basan en estudios no concluyentes, escasos e incluso sin datos específicos. Es lógico asumir los principios generales de replicación viral y respuesta inmunológica, así como los resultados de eficacia clínica y seguridad del tratamiento antirretroviral en adultos. Sin embargo, es preciso tener en cuenta las características específicas de la infección por el VIH en la infancia como son: la vía de infección, fundamentalmente ver-

Tratamiento antirretroviral de la infección VIH en la infancia

tical, la acción del VIH sobre un sistema inmunológico en desarrollo e inmaduro, el diferente comportamiento de los marcadores inmunológicos (linfocitos CD4) y virológicos (CV) en la edad pediátrica, sin olvidar la exposición intraútero a medicaciones antirretrovirales, ni la distinta actividad metabólica del neonato y lactante, que cambia la farmacocinética de algunas medicaciones. Estas características hacen que la historia natural de la infección por el VIH, así como las estrategias terapéuticas que pueden plantearse en el niño, sean diferentes.

Perspectiva histórica

El tratamiento antirretroviral en niños ha sufrido siempre un retraso considerable respecto al adulto. Esto es debido, entre otros factores, a la diferente historia natural, al menor número, a la farmacocinética variable con la edad, a la necesidad de preparados orales que permitan ajustar la dosis, y a la necesidad de estrictos criterios éticos.⁽¹¹⁾

La inmensa mayoría de los casos de infección VIH pediátrica es debida a transmisión vertical, por lo cual el virus es adquirido cuando el niño está en pleno desarrollo de su sistema inmuno y neurológico. Posiblemente en relación al momento de la transmisión, intraútero o intraparto, la infección VIH pediátrica tiene un patrón bimodal, con una forma rápidamente progresiva en la cual las manifestaciones clínicas de SIDA, y con frecuencia, el fallecimiento, suelen ocurrir en el primer año de vida,^(12,13) y otra forma más frecuente, con mejor evolución, y una mediana de supervivencia en torno a los 9 años.⁽¹⁴⁾ Por otro lado, los parámetros clínicos habituales utilizados en ensayos en adultos como indicativos de progresión no son extrapolables al niño. En los ensayos en niños los parámetros clínicos más utilizados han sido la curva de peso y la prevención de la encefalopatía y de infecciones oportunistas. Pero esto ha presentado diferentes problemas. La curva ponderal es difícil de estimar en el niño en pleno desarrollo, y con frecuencia tiene fluctuaciones. La encefalopatía, a menudo, ha estado ya presente al inicio de los ensayos pediátricos y la evaluación clínica se ha visto limitada por la pobre penetración de la mayoría de antirretrovirales en el LCR. La aparición de infecciones oportunistas no guarda el paralelismo con los linfocitos CD4 (CD4) observado en el adulto, y no refleja necesariamente el grado de inmunosupresión, sino más bien el momento en el que el niño se encuentra con el microorganismo.⁽¹¹⁾ Otra limitación en los ensayos pediátricos ha sido la interpretación de los cambios en los marca-

*Unidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-infantil 12 Octubre. **Servicio de Infecciosas. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-infantil La Paz.

dores inmunológicos por el descenso fisiológico que experimentan con la edad tanto el número como el porcentaje de los CD4.⁽¹⁵⁾ De manera análoga los niveles de CV que han demostrado un excelente valor predictivo en adultos,⁽¹⁰⁾ no son del todo aplicables en niños. En esta edad existe una diferente dinámica de replicación viral y de contención de la misma por el sistema inmune, y aunque se ha demostrado una relación entre los niveles de CV con la progresión de la enfermedad,^(16,17) la viremia es más elevada que en adultos.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Además, el "setpoint" que en adultos se establece a los 6-9 meses,^(10,19) en el niño infectado por transmisión vertical puede tardar varios años.⁽¹⁸⁾ Por otro lado, la potencia de los fármacos antirretrovirales parece menor de la observada en adultos,^(20,21) y por ello los criterios de fracaso o recaída no son del todo superponibles.

Otro problema en el niño ha sido el cumplimiento, sobre todo con los comprimidos de ddI, y ahora con los inhibidores de proteasa (IP). Además, sólo hay solución de ZDV, 3TC y ritonavir. Por otro lado, el proceso de aprobación ha sido lento en niños, y aún hoy sólo hay dos fármacos aprobados en España: ZDV y ddI. El resto de uso en adultos debe solicitarse por uso compasivo. Otro problema ha sido la falta de estudios de farmacocinética, más en los tres primeros meses de vida. En período neonatal se conoce bien la farmacocinética de ZDV, y parcialmente la de ddI, 3TC y nevirapina. A partir de los tres meses existe ya consenso de la dosis de los análogos de nucleósidos inhibidores de retrotranscriptasa (ANIR), pero se desconoce la dosis idónea de los IP.⁽²²⁾

En 1993 un grupo americano de expertos elaboró unas recomendaciones para el inicio del tratamiento en niños con evidencia de inmunodeficiencia (basado en la cifra de CD4 ajustados para la edad) y/o con sintomatología asociada al VIH.⁽²³⁾ Basado en la evidencia de eficacia clínica en niños sintomáticos,^(4,24) estas recomendaciones indicaban que la ZDV en monoterapia era el tratamiento de elección.^(23,25) La evidencia de aparición de resistencias a ZDV proporcional al tiempo de tratamiento y al grado de inmunosupresión,⁽²⁶⁾ además de la asociación de mayor rapidez de progresión en adultos⁽²⁷⁾ y niños^(28,29) con cepas resistentes a ZDV, extendió en la práctica pediátrica la utilización de ddI en monoterapia como tratamiento de elección. En febrero de 1995 se dieron a conocer algunos datos preliminares del estudio ACTG 152, el mayor ensayo controlado realizado hasta la fecha en pediatría.⁽³⁰⁾ Este estudio comparó la eficacia y seguridad de ZDV, ddI o la combinación de ambos en niños con enfermedad sintomática sin tratamiento antirretroviral previo. Los resultados de este ensayo apoyaron la utilización de ddI en monoterapia, y en marzo de 1996 la FDA aprobó ddI como fármaco de primera elección en niños. En junio de 1997 han sido publicados los resultados clínicos del ensayo, en el que se demuestra que la eficacia clínica de la terapia con ddI y ZDV/ddI es similar y ambas son superiores a la ZDV en términos de progresión clínica y mortalidad. No obstante, a pesar de los resultados tan evidentes del ACTG 152, existían dudas acerca del efecto protector y terapéutico del ddI en la encefalopatía por su mala penetración en LCR,⁽³¹⁾ por lo cual algunas reco-

mendaciones han seguido incluyendo ZDV en la terapia inicial de los niños con infección VIH,⁽³²⁾ al menos en los menores de 18 meses.⁽³³⁾

Mientras tanto en los dos últimos años se estaban experimentando grandes avances en el conocimiento de la replicación viral, demostrando el elevadísimo turn-over del virus con producción de 10¹⁰ partículas diarias,^(9,34) y como consecuencia, la gran variabilidad genética con aparición de cepas resistentes, sentando la base científica para una terapia potente de combinación que permitiera una máxima supresión del VIH.⁽³⁵⁾ Asimismo, se demostraba en adultos que la cuantificación de la viremia en plasma era un excelente marcador del grado de replicación vírica, con un alto valor predictivo, facilitándose así la realización de ensayos clínicos, sin esperar largos períodos para la aparición de eventos de la enfermedad.⁽¹⁰⁾ Además, en adultos estaba siendo establecida la superioridad clínica y supresora de la replicación vírica de la terapia de combinación frente a la monoterapia con ANIR^(36,37) y estaban en desarrollo los potentes IP disponibles en la actualidad. Aun con estos avances en adultos, en niños se ha seguido utilizando hasta hace muy poco la monoterapia en la mayoría de unidades, basado en la ausencia de datos clínicos que apoyaran las ventajas de la terapia de combinación. A primeros de 1997 se han conocido los resultados preliminares virológicos del ACTG 152 que demuestran mayor potencia antirretroviral de la terapia de combinación,⁽²⁰⁾ y del efecto en la progresión de la enfermedad y en la supervivencia del tratamiento con ZDV+3TC frente a la monoterapia con ddI del ACTG 300⁽²¹⁾, estableciendo definitivamente la evidencia de la superioridad de las terapias combinadas en el manejo de la infección VIH pediátrica.

Ensayos realizados en niños. Tratamiento antirretroviral

Los antirretrovirales se pueden dividir en dos grandes grupos: 1-inhibidores de retrotranscriptasa, que a su vez se clasifican en análogos y no análogos de nucleósidos, y 2-inhibidores de la proteasa del virus. Los primeros actúan inhibiendo la transcriptasa inversa del virus. Los análogos de nucleósidos, como su nombre indica, ejercen su acción por su analogía estructural con los nucleótidos que el virus utiliza. Los no análogos de nucleósidos actúan mediante una unión alostérica a la transcriptasa inversa del virus. Estos últimos compuestos son muy específicos del VIH-1 y no del VIH-2. Los IP impiden que la proteasa del virus corte el complejo polipeptídico del que surgen los componentes funcionales para el ensamblaje del virus y la formación del virión completo. Los antirretrovirales con posible utilización en pediatría se muestran en la tabla I.

Inhibidores de la retrotranscriptasa

Los fármacos más extensamente investigados en niños son los ANIR. El primer antirretroviral que demostró su eficacia en niños con infección VIH sintomática fue la **zidovudina** o azidotimidina (ZDV) que es un análogo de la timidina, y fue aprobado en niños con infección sintomática o inmunodepresión grave en mayo de 1990.^(6,24,25)

Tabla I Fármacos antirretrovirales

I.- Inhibidores de la transcriptasa inversa

* Análogos de nucleósidos	* No análogos de nucleósidos
Zidovudina (ZDV) ¹	Nevirapina ⁴
Didanosina (ddI) ¹	Delavirdina ⁵
Zalcitavina (ddC) ²	Loviride ⁶
Estavudina (d4T) ²	Efavirenz (DMP 266) ⁶
Lamivudina (3TC) ²	
Abacavir (1592U89) ⁵	

II.- Inhibidores de la proteasa

- Saquinavir³
- Ritonavir²
- Indinavir²
- Nelfinavir²
- 141W94⁵
- AB 378⁵

1. Comercializados y disponibles en niños. De forma inmediata para d4T.
2. Existe experiencia en niños. Disponibles por uso compasivo.
3. Ausencia de datos en niños. Disponible por uso compasivo.
4. Existe experiencia en niños. De inmediata comercialización en la Unión Europea. Aprobado en EE.UU.
5. Ausencia de datos en niños. Aprobado en adultos en EE.UU.
6. En fase preliminar. No disponibles en adultos y niños.

Preparados disponibles

- * Zidovudina, AZT, RETROVIR.®
En solución: 10 mg : 1 ml.
Cápsulas 100 mg y 250 mg.
Solución intravenosa 200 mg /10 ml.
- * Didesoxiinosina, ddI, VIDEX.®
Tabletas de 25,50,100,150 mg.
Polvo soluble. Dilución 10 mg/ml.
En solución 2g: 200 ml.
- * Dideoxicitidina, ddC, HIVID.®
Comprimidos de 0,750 mg.
- * Deoxitimidina, Estavudina, D4T. ZERIT.®
Cápsulas de 15,20,30,40 mg.
En solución: 1 mg:1ml
- * Lamivudina, 3TC. EPIVIR.®
Cápsulas de 150 mg
En solución:10 mg : 1ml
- * Ritonavir, NORVIR.®
Cápsulas de 100 mg
Suspensión 80 mg / ml
- * Indinavir, CRIXIVAN.®
Cápsulas de 200 y 400 mg
- * Saquinavir. INVIRASE.®
Cápsulas de 200 mg y 400 mg

Tras una fosforilación intracelular, la ZDV se convierte en el trifosfato activo, con un potente efecto inhibidor del VIH. Tiene una vida media (Vm) muy corta (sobre 1 hora), si bien la Vm del metabolito intracelular es de 3-4 h.⁽³⁸⁾ Debido a que el metabolismo es fundamentalmente hepático, la inmadurez del

recién nacido conlleva una Vm y aclaramiento más prolongados.⁽³⁹⁾ La Vm neonatal de la ZDV en las primeras 24-36 horas de vida fue de 14,4±7,5 horas en madres que habían tomado ZDV en el embarazo.^(25,40) Tras este período la farmacocinética y biodisponibilidad son similares a las del adulto.⁽⁴¹⁾ En prematuros la Vm está aumentada, aunque se desconoce la farmacocinética en menores de 34 semanas, lo cual se está estudiando en el ACTG 331. La ZDV tiene una buena disponibilidad con absorción oral del 65%⁽²⁵⁾, pasa muy bien la barrera placentaria, y de todos los ANIR tiene la mejor relación LCR-plasma, que puede ser hasta del 60%⁽⁴²⁾ En general, es bien tolerada por lactantes y niños.^(25,43) *In vitro* es más activa en células activadas que en latentes.⁽⁴⁴⁾

Los efectos secundarios más importantes son anemia macrocítica y neutropenia, que suelen ser dependientes de la dosis. La macrocitosis es prácticamente universal y sirve para valorar el grado de cumplimiento. Con menor frecuencia se producen náuseas, cefalea, elevación de las transaminasas y miositis. Esta última es poco frecuente en niños. Los efectos adversos son más intensos y más comunes en estadios más avanzados de la enfermedad.⁽²⁵⁾ De gran preocupación es la posible asociación de altas dosis de ZDV con miocardiopatía dilatada que se ha visto en algunos niños con enfermedad avanzada.⁽⁴⁵⁾

La administración de ZDV produce beneficio clínico evidente pero variable, y de duración limitada, probablemente en relación a la aparición de resistencias.^(28,29,46) En niños sintomáticos la ZDV produce una mejoría de la actividad, ganancia ponderal, y velocidad de crecimiento.⁽⁶⁾ El efecto más llamativo es la mejoría en la encefalopatía, sobre todo cuando la administración es intravenosa en perfusión continua,^(24,47) pero también con dosis altas por vía oral.⁽⁶⁾ Se ha objetivado una mejoría en el cociente de inteligencia, e incluso una mejoría estructural en tomografías computarizadas cerebrales seriadas.⁽⁴⁸⁾ Asimismo, se ha documentado un ascenso transitorio en los niveles de CD4 y una disminución en los niveles de antigenemia p24 en suero y LCR tras el tratamiento con dosis altas de ZDV.^(6,25) El descenso en la CV en plasma es muy moderado,⁽²⁰⁾ incluso menor del observado en adultos,⁽⁴⁹⁾ y transitorio. En adultos se ha demostrado un descenso medio de 1,05 log₁₀ en LCR tras el tratamiento, independiente de la modificación en plasma.⁽⁵⁰⁾

En el estudio ACTG 152 se incluyeron 839 niños sintomáticos sin tratamiento antirretroviral previo. Se comparó la eficacia y seguridad de ZDV (720 mg/m²/día), o ddI (240 mg/m²/día) en monoterapia frente a la combinación de ambos (360 mg/m²/día y 180 mg/m²/día de ddI). Los resultados de este ensayo muestran que la monoterapia con ddI o el tratamiento combinado son más eficaces y menos tóxicos que la monoterapia con ZDV a largo plazo en enfermedad avanzada.⁽³⁰⁾ La caída media de ARN viral en plasma a las 24 semanas del inicio del tratamiento con ZDV fue sólo de 0,32 log₁₀, bastante inferior a ddI (0,6 log₁₀) y a la combinación ZDV/ddI (0,9 log₁₀).⁽²⁰⁾

La dosis recomendada en el niño con manifestaciones graves de la enfermedad o riesgo de encefalopatía es de 180 mg/m²/6 horas. En niños con escasa sintomatología se ha demostrado que

la dosis de 90 mg/m²/6 horas es igual de eficaz, sin una mayor frecuencia de aparición de encefalopatía.⁽⁵¹⁾ Si el fármaco no puede administrarse por vía oral, se recomienda la vía i.v. con 2/3 de la dosis oral. Debido a la corta Vm de ZDV se ha recomendado clásicamente su administración oral cada 6h, pero la Vm intracelular más prolongada sugiere que una pauta cada 8 ó 12 horas debe ser igualmente efectiva. La utilización cada 8 ó 12 horas viene apoyada por ensayos en adultos^(52,53), y en niños.⁽²¹⁾

En niños que desarrollan encefalopatía o no mejoran durante el tratamiento oral a dosis altas de ZDV, el cambio a la perfusión i.v. a dosis de 480 mg/m²/día puede producir una mejoría significativa hasta en la mitad de los casos.⁽²⁵⁾ La respuesta de la encefalopatía al tratamiento con ZDV está relacionada con la aparición de la mutación en el codón 215, lo que sugiere que la aparición de resistencias en el SNC puede jugar un papel en la progresión de la encefalopatía en niños.⁽⁵⁴⁾ Aunque el significado de la aparición de resistencias genotípicas no está del todo aclarado, tras la administración prolongada es muy frecuente la aparición de resistencia a ZDV, que se asocia con una mayor rapidez de progresión.⁽²⁹⁾ En ocasiones, al suspender el tratamiento puede existir una reversión de la mutación que confiere la resistencia, fenómeno que se ha observado también tras el tratamiento con ddI o tras la asociación a 3TC.^(55,56)

El segundo antirretroviral más utilizado en niños ha sido **didanosina (ddI)**, que es un análogo de la adenosina y fue aprobado por la FDA en 1991, a la vez en adultos y niños. La farmacocinética es similar a la del adulto.⁽⁵⁷⁾ La Vm intracelular del derivado trifosfato es de 8 a 24 horas con una Vm plasmática de unas 3 horas.^(38,57) Su biodisponibilidad es mucho menor que la de la ZDV, con absorción del 19 ± 17%. La absorción aumenta en ayunas, y varía mucho de un paciente a otro. Debe administrarse con estómago vacío y con antiácidos para neutralizar la acidez gástrica que disminuiría su absorción. Su penetración en el SNC es relativamente pobre, pese a lo cual un pequeño grupo de pacientes ha experimentado una mejoría en la encefalopatía.⁽⁵⁸⁾

La dosis habitual es 180-200 mg/m²/día, cada 12 horas, si bien, la larga Vm intracelular podría permitir su administración cada 24 horas, habiéndose demostrado una potencia similar en combinación con d4T a la del intervalo de 12 horas.⁽⁵⁹⁾ No hay estudios de farmacocinética en neonatos, aunque la dosis recomendada en el ensayo ACTG 239 es de 50 mg/m²/12 horas. En niños, el gran tamaño de las pastillas y su sabor amargo suponen importantes inconvenientes que pueden mitigarse con el preparado en polvo soluble. La tolerancia, en general, es buena, aunque puede producir pancreatitis en el 7% de los niños, en ningún caso fatal, siendo muy frecuente la hiperamilasemia asintomática, la cual no tiene que ser razón para suspender el tratamiento, ni reducir la dosis.⁽²⁵⁾ La depigmentación retiniana periférica y la neuropatía periférica dolorosa, son dependientes de la dosis y muy raras en niños. Los efectos secundarios son, generalmente, dosis-dependientes, ocurriendo generalmente por encima de 270 mg/m²/día.⁽²⁵⁾

Los estudios iniciales con monoterapia efectuados en ni-

ños no tratados previamente^(58,60,61), así como en los ya tratados,⁽⁶¹⁾ indican un beneficio clínico e inmunológico mantenido en una elevada proporción de enfermos.⁽²⁵⁾ En el ensayo ACTG 152 se observó un descenso medio de 0,6 log₁₀.⁽²⁰⁾ En este ensayo se demuestra la menor toxicidad, y claramente la superioridad de ddI frente a ZDV en cuanto a menor progresión de la enfermedad,⁽³⁰⁾ resultados similares al ensayo ACTG 175 en adultos.⁽³⁶⁾ A pesar de todo esto, la mayoría de los niños en tratamiento con ddI en monoterapia experimentan signos de progresión de la enfermedad con el tiempo.⁽²⁵⁾ Al igual que con ZDV, puede aparecer resistencia con el tratamiento prolongado. Existe evidencia de mayor rapidez de progresión en adultos con la mutación en el codón 74,⁽⁶²⁾ pero no siempre existe asociación entre la resistencia genotípica y fenotípica.

La **zalcitabina (ddC)** es un análogo de la citosina, que a pesar de su gran potencia *in vitro* ha sido menos utilizado en niños debido a la frecuente toxicidad observada en adultos.⁽⁶³⁾ En adultos y adolescentes, ddC fue aprobada en terapia de combinación asociada a ZDV en situación clínica avanzada, pero no ha sido aprobada en niños.⁽²⁵⁾ Datos de farmacocinética en niños demuestran una biodisponibilidad oral del 54%, pobre penetración en el SNC, y concentraciones plasmáticas menores, con una Vm más corta (0,8 h) que en adultos a dosis equivalentes.^(25,64) La Vm intracelular de su metabolito activo es también menor (2,6 h.). La tolerancia es aceptable. Los efectos secundarios son poco frecuentes en niños, habiéndose comunicado en adultos calambres, úlceras mucosas, rash y pancreatitis (< 1%). El efecto adverso más limitante es la neuropatía periférica dolorosa que puede dejar secuelas si no es detectada precozmente, aunque a las dosis recomendadas es muy infrecuente en niños.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾ En un estudio con ciclos alternantes de ddC y ZDV en niños con enfermedad avanzada se observó un cierto beneficio clínico, pese a lo cual hubo deterioro en la encefalopatía en algunos pacientes.⁽⁶⁵⁾ La dosis pediátrica recomendada es 0,03 mg/kg/día cada 8 horas, y podría ser una alternativa en casos de intolerancia a los fármacos anteriores,⁽⁶⁵⁾ si bien su menor potencia relativa y su toxicidad hacen que en la actualidad se utilicen más otros ANIR. Asociada a dosis altas de ZDV no se ha demostrado mayor toxicidad que con ZDV sola en niños sin tratamiento previo con enfermedad poco avanzada (PENTA 3)⁽⁶⁸⁾ o experimentados con ZDV (ACTG 190).⁽⁶⁹⁾ En estos últimos la combinación resultó superior en cuanto a un menor descenso de CD4 y mayor efecto antiviral, con una tendencia a mayor supervivencia.⁽⁶⁹⁾ En adultos el beneficio clínico de la asociación de ZDV+ddC se ha demostrado claramente, sobre todo en pacientes asintomáticos.^(36,37) Globalmente la potencia antiviral de ZDV+ddC parece menor que con otras combinaciones analizadas. Comparte resistencia genotípica con ddI, aunque la resistencia que aparece con el tratamiento es menos frecuente y de menor grado que la inducida por zidovudina.⁽⁶⁶⁾

El 3TC o **lamivudina** es otro análogo de la citosina que se aprobó por la FDA simultáneamente en adultos y niños en 1995. Tiene excelente biodisponibilidad (62%) y, aunque variable, la penetración en LCR es baja, con una relación LCR/suero de 0,2

(0,09-0,46).^(25,70) Su farmacocinética es similar a la del adulto, con una Vm algo más corta (1,7 frente a 2,5 horas). Su perfil de seguridad es amplio y es muy bien tolerado, incluso con dosis de hasta 20 mg/kg/día.⁽²⁵⁾ Los efectos secundarios observados en el estudio en fase I-II que llevó a su aprobación fueron leves, incluyendo hiperactividad (2%), hepatitis (3%) y pancreatitis reversible (8%). La aparición de pancreatitis no se relaciona con la dosis, es más frecuente en situación avanzada, y se ha observado después del tratamiento prolongado en niños con otros factores de riesgo.⁽⁷⁰⁾ La dosis recomendada es de 8 mg/kg/día en niños mayores de 6 semanas y 4 mg/kg/día en las dos primeras semanas de vida⁽⁷¹⁾, administrada cada 12 horas. La farmacocinética entre 2 y 6 semanas se desconoce.

Aunque 3TC tiene una elevada potencia antirretroviral *in vitro*, se ha observado la selección de aislamientos resistentes de forma rápida, con una mutación en el codón 184. Esta resistencia genotípica está claramente relacionada con la fenotípica, pues pacientes tratados con lamivudina recuperan la cifra basal de CV a las pocas semanas del tratamiento en monoterapia.^(72,73) A pesar de esta resistencia, 3TC ha mostrado una elevada y mantenida potencia supresora *in vivo*, pues el tratamiento durante 48 semanas mantuvo la CV por debajo del nivel basal, con unos títulos estables de Ac neutralizantes contra el VIH. Esto contrasta con el rápido descenso que ocurre en pacientes tratados con ZDV.⁽⁷⁴⁾ Un aspecto de enorme interés teórico es que puede revertir la resistencia genotípica a ZDV, lo cual hace que la combinación ZDV+3TC sea muy atractiva.⁽⁵⁶⁾ En los estudios iniciales en niños se ha documentado mejoría del estado general, junto a un aumento del apetito y peso, con mantenimiento de la cifra de CD4 a los 6 meses. Desde el punto de vista virológico se observó descenso de los niveles del antígeno p24 y de la CV a las 4 y 12 semanas, con retorno a los valores basales a las 24 semanas.^(25,70)

La combinación de ZDV+3TC ha sido utilizada en el ensayo ACTG 300 en niños sintomáticos con inmunosupresión moderada/grave.⁽²¹⁾ Este estudio multicéntrico en niños sin tratamiento previo, con edades entre 42 días y 15 años, compara la eficacia y seguridad de ZDV/3TC frente a monoterapia con ddI o la asociación de ZDV/ddI. En el brazo de ZDV/3TC se objetivó de forma significativa un mayor ascenso en la cifra de CD4 y una mayor reducción en la CV a las 24 semanas que en el brazo tratado con ddI. Además, existió una menor progresión y menor mortalidad.⁽²¹⁾ La asociación de lamivudina a la terapia en curso se está comparando con placebo en el ensayo PENTA 4.⁽⁷⁵⁾

La **estavudina** o d4T es también un análogo de timidina con una excelente biodisponibilidad (> 90%), que atraviesa bien la barrera hematoencefálica (relación LCR/plasma 0,4). La Vm intracelular de su metabolito activo es de unas 3½ horas.⁽⁷⁶⁾ Compite intracelularmente en la vía de fosforilización con ZDV, por lo que no se deberían emplear juntos. Un ensayo en fase I/II de estavudina en 37 niños con enfermedad avanzada (media 242 CD4) como monoterapia ha demostrado que es muy bien tolerada y tiene una aceptable, aunque variable, penetración en LCR. Puede estabilizar la cifra de CD4, disminuir la antigenemia p24, y me-

jorar la curva ponderal.⁽⁷⁷⁾

Los parámetros farmacocinéticos en niños revelan la necesidad de dosis más altas (aproximadamente el doble) que en adultos para conseguir equivalentes de exposición, por lo que se recomienda 2 mg/kg/día cada 12 horas de d4T. El efecto secundario más preocupante es la neuropatía periférica, menos frecuente en niños que en adultos. Se han descrito otros efectos adversos como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, pancreatitis (>1%), y aumento de transaminasas (10%), siendo, en general, un fármaco con una excelente tolerancia en el niño. El ensayo ACTG 240 que comparó d4T frente a ZDV en niños sintomáticos, a los 6 meses mostró ventaja respecto a la curva de peso y menor caída de CD4 con d4T.⁽⁷⁸⁾ La resistencia a d4T no es frecuente, incluso con tratamiento prolongado en monoterapia, y parece de pequeña magnitud.⁽⁷⁹⁾

En ensayos realizados en adultos sin experiencia previa con antirretrovirales y con cifras de CD4 > 350/mm³, se ha documentado que d4T reduce la CV hasta 1 log₁₀ a las 12 semanas.⁽⁸⁰⁾ La combinación ddI+d4T ha sido utilizada en un estudio piloto de 8 niños con enfermedad avanzada (mediana de linfocitos CD4 de 42 células/μl), durante 6 meses. Después de 19-33 semanas de monoterapia con d4T se añadió ddI. La tolerancia fue buena, no existiendo interacción medicamentosa, con modificaciones variables en los CD4 y descenso en la CV de 0,88 y 0,3 log₁₀ a las 12 y 24 semanas respectivamente.⁽⁸¹⁾

Otro análogo de nucleósido muy prometedor es el **abacavir (1592U89)** que muestra una gran potencia inhibidora *in vitro*.⁽⁸²⁾ Parece fuertemente sinérgico con ZDV, nevirapina y 141W94 contra VIH. Las combinaciones con ddI, ddC, d4T y 3TC fueron de aditivas a sinérgicas.⁽⁸²⁾ Al igual que el 3TC, este compuesto muestra un importante efecto en células en latencia.⁽⁴⁴⁾ Esto podría tener importantes implicaciones en las diferentes combinaciones terapéuticas, dado que se piensa en estas células como uno de los reservorios más importantes del virus.

En un estudio en fase I en niños entre 3 meses y 13 años con dosis única, se evaluaron dosis de 4 y 8 mg/kg. Con la superior, el área bajo la curva fue 3,3 veces mayor. La concentración máxima fue similar en los niños entre 6 meses y 13 años. La Vm fue de 0,77-1,37 horas. Su biodisponibilidad es muy buena y pasa bien la barrera hematoencefálica, de forma similar a ZDV. La tolerancia en adultos ha sido muy buena, si bien se han descrito náuseas, cefalea, rash, astenia, diarrea, depresión, insomnio, parestesias y prurito, sin saber con exactitud si se puede atribuir a la droga. Se suspendió el tratamiento en 2 sujetos por sospecha de reacción alérgica, en 2 por náuseas, en otro por neutropenia y en un último por aumento de GPT. En adultos la utilización en monoterapia de este compuesto ha mostrado un descenso de CV entre 1,5 y 2,2 log₁₀ a las 12 semanas. La reducción de la CV y el aumento de CD4 observados con abacavir fueron mayores que en otros estudios otros nucleósidos. En general, la respuesta virológica es variable según el tipo de combinación antirretroviral previa utilizada, lo cual sugiere que este fármaco sería más efectivo como primera línea de tratamiento.⁽⁸³⁾

En niños se están realizando ensayos en fase I-II que comparan dosis de 4 y 8 mg/kg/día cada 12 horas, habiéndose demostrado que la dosis de 8 mg/kg/12 h es segura y tiene una farmacocinética similar a la dosis de 300 mg/12 h en adultos. No ha habido importantes alteraciones clínicas o de laboratorio. Se han descrito elevación de la fosfatasa alcalina y rash en algunos pacientes. El fármaco se puede administrar en ayunas o con la comida, y existe un preparado en solución. Próximamente comenzará un ensayo europeo (PENTA 5) que va a comparar la eficacia y seguridad de la asociación ZDV+3TC, ZDV+abacavir y 3TC+abacavir, combinados con placebo o nelfinavir en niños sin tratamiento previo. La dosis recomendada en este estudio es 8 mg/kg/12 h.

Las resistencias observadas aparecen a las 12 semanas, y comparten mutaciones con 3TC, ddI, y ddC, pero no con ZDV o d4T. Se ha visto que se requieren al menos 2 ó 3 mutaciones para una reducción de la sensibilidad de 10 veces. Cada mutación individual sólo confiere un bajo nivel de resistencia (de 2 a 4 veces).⁽⁸⁴⁾ Esto contrasta con otros ANIR que con una mutación pueden disminuir su CI_{50} hasta 100 veces.

Entre los inhibidores de la retrotranscriptasa no nucleósidos el más estudiado es la **nevirapina**. Muestra una excelente actividad *in vitro*, pero induce resistencias al poco tiempo de tratamiento.⁽⁸⁵⁾ Por ello este compuesto no se debe utilizar en monoterapia. En cambio, en combinación con ZDV, ddI, 3TC o IP, consigue un potente efecto supresor del virus que retrasa la aparición de resistencias. Parece que tiene buena actividad contra VIH-1, pero no contra VIH-2 u otros retrovirus. Sus propiedades farmacocinéticas son excelentes, con gran biodisponibilidad (95%) y penetración en todos los tejidos, incluyendo el SNC,⁽⁸⁶⁾ la placenta y la leche materna. Tiene una V_m de 24-48 h, lo cual permite su administración 1 vez al día. La nevirapina induce su propio metabolismo, así como el de múltiples fármacos que incluyen a los IP, rifampicina o rifabutina. El efecto adverso más frecuente es el rash, fundamentalmente al principio del tratamiento, hasta en un 17%, siendo habitualmente leve. La recomendación en adultos es utilizar nevirapina en combinación a dosis de 400 mg cada 24 horas, con subida gradual.

La disminución rápida de la CV en el tratamiento combinado de ZDV y nevirapina hace que ésta sea muy atractiva para tratamiento en la embarazada, donde una dosis única previa al parto podría ser eficaz en la prevención de la transmisión vertical.

En estudios iniciales en niños se ha observado muy buena tolerancia, salvo exantemas ocasionales, que pueden ser menores si se administra sólo la mitad de dosis en las dos primeras semanas. A dosis superiores a 240 mg/m²/día una elevada proporción de niños experimentan supresión de antígeno p24 en plasma, si bien aparecen resistencias precoces, como en adultos.⁽⁸⁷⁾ En período neonatal se ha estudiado en 8 niños y sus madres. Se ha observado que tras la administración de una dosis de 200 mg a la madre en el momento del parto se alcanzan niveles muy altos en sangre de cordón. No se observó toxicidad ni en los niños ni en las madres estudiadas. Además, como la V_m

es más prolongada en neonatos, con una dosis única de sólo 2 mg/kg a las 48-72 horas del parto se mantienen niveles adecuados a los 7 días de vida.⁽⁸⁸⁾

La experiencia en niños con nevirapina es limitada, pero es un agente tremendamente prometedor en terapia de combinación. En un estudio en el que se añadió nevirapina a la combinación ZDV+ddI en 8 niños, no se demostró beneficio clínico, pero sí un descenso en la CV en sangre y ganglios linfáticos.⁽⁸⁹⁾ En la actualidad existe un ensayo en curso que compara la eficacia y seguridad de las combinaciones ZDV+ddI+nevirapina frente a ddI+nevirapina y ZDV+ddI en niños sintomáticos con enfermedad avanzada y previamente tratados (ACTG 245). Recientemente se han publicado los resultados de 8 niños tratados en los primeros meses de vida con la combinación ZDV+ddI, asociado a nevirapina, apreciándose en dos de ellos una supresión mantenida de CV por debajo del umbral de detección, a pesar de cifras basales de 5,38 y 5,51 log respectivamente. La dosis de nevirapina fue de 120 mg/m²/día los primeros 28 días, con ascenso posterior a 200 mg/m²/día. Además, se observó negativización de anticuerpos y función inmune normal a los 17 meses de edad, siendo la única evidencia de infección la positividad de ADN proviral en células mononucleares de sangre periférica⁽⁹⁰⁾ Estos datos sugieren que potentes tratamientos instaurados precozmente en la primoinfección podrían suprimir la replicación viral hasta el grado de no producir una respuesta inmune específica, con una eventual erradicación del virus.^(8,90)

Otros inhibidores de retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos han sido menos utilizados. No existe experiencia en niños. La delavirdina ha sido aprobada recientemente en adultos, y otros como loviride o efavirenz (DMP 266) están en fase de desarrollo.

Inhibidores de proteasa

Los IP han supuesto un avance capital en la lucha contra la infección VIH. Son fármacos con una potencia intrínseca muy elevada para inhibir la replicación viral *in vitro*.⁽⁹¹⁾ La proteasa del VIH es necesaria para la ruptura del polipéptido gag/pol en sus componentes funcionales, y su inhibición ocasiona una producción disminuida de viriones maduros. En adultos, los resultados de terapias combinadas han tenido un gran impacto en la supervivencia.^(92,93) Sin embargo, existen dudas de que en la clínica se pueda alcanzar una efectividad similar.⁽⁹⁴⁾ Esta familia de compuestos tiene una elevada unión a proteínas, por lo cual su paso al SNC es muy bajo. La biodisponibilidad oral es irregular, muy mala en el caso de saquinavir, y todos tienen importantes interacciones medicamentosas.

Actualmente se utilizan en terapia de combinación con excelente eficacia cuando son tolerados por el paciente. Los patrones de resistencia son más complejos que los de los ANIR, con gran variabilidad de resistencia genotípica y mutaciones cruzadas. El saquinavir tiene menor potencia que los otros tres, aunque es el mejor tolerado.⁽⁹²⁾ En niños la experiencia es escasa y sólo existe en solución ritonavir, y en polvo soluble nelfinavir. La farmacocinética en niños es diferente a la de los adultos, con

un mayor aclaramiento plasmático, y necesidad de dosis relativamente más altas para conseguir un área bajo la curva similar a la obtenida en adultos.^(95,96)

El **saquinavir** fue el primer IP aprobado en adultos. Tiene sólo un 4% de biodisponibilidad oral, pero es bien tolerado. Sus efectos secundarios son escasos, salvo molestias gastrointestinales y aumento transitorio de transaminasas. En adultos con CD4 entre 50 y 300 la combinación de saquinavir + ZDV + ddC produce un mayor descenso de CV que las combinaciones de saquinavir + ZDV o ZDV + ddC. En adultos se recomienda utilizarlo en combinación, a dosis de 600 mg/8 horas.⁽⁹²⁾ No se han publicado ensayos en niños. Existen sólo cápsulas de 200 mg, lo cual limita el ajuste de dosis.

Existen datos muy preliminares de un estudio en fase I/II de **indinavir** en 26 niños que fueron tratados en monoterapia durante 4 meses (dosis 250, 350 y 500 mg/m²/cada 8 horas) añadiéndose entonces la combinación de ZDV+3TC. Al final del tratamiento con indinavir en monoterapia se observó un aumento de 99 CD4 y una mediana de reducción de CV de 0,7 log₁₀. La tolerancia oral fue buena, con gran variabilidad en la absorción. Queda aún por determinar la dosis idónea.⁽⁹⁷⁾ Debido al aclaramiento aumentado de los IP en niños, es probable que la dosis más apropiada sea de 500 mg/m²/8 horas, aunque los efectos secundarios son más frecuentes a estas dosis.^(95,98) La respuesta a corto plazo de la terapia de combinación de indinavir con dos ANIR ha sido evaluada retrospectivamente en 19 niños con enfermedad avanzada y previamente tratados. El aumento medio de CD4 fue de 279 y la disminución de CV de 1,9 log₁₀.⁽⁹⁸⁾ Es preocupante la gran proporción (47%) de niños que sufrieron efectos adversos, sobre todo renales, a la dosis empleada (media 545 mg/m²/cada 8 horas).⁽⁹⁸⁾ En cambio, en otro estudio realizado en tan sólo 7 niños, la tolerancia de dosis similar de indinavir asociado a 3TC y d4T fue excelente.⁽⁹⁹⁾ Hasta que exista más información en niños la dosis recomendada por el panel de expertos es de 350 mg/m²/cada 8 horas.

En un ensayo en fase I-II en 46 niños que recibieron diferentes dosis de **ritonavir**, se objetivó distinta farmacocinética que en el adulto, por lo que la dosis que se recomienda es de 400 mg/m² cada 12 horas. Con esta dosis se logró un aumento de CD4 a los 28 días de 148 células/mm³, en comparación a 38 células/mm³ en el grupo tratado con dosis de 250 mg cada 12 horas. En este ensayo el ritonavir se administró en monoterapia a niños entre 6 meses y 13 años durante las primeras 12 semanas y, posteriormente, con ZDV o ddI, consiguiéndose reducciones de CV entre 0,5 y 2,0 log₁₀, y en algunos niños se llegó a niveles indetectables a las 24 semanas.⁽⁹⁷⁾ No obstante, la mayor limitación de ritonavir en niños es el mal sabor y el alto contenido en alcohol etílico con intolerancia digestiva (hasta una tercera parte). Son frecuentes las náuseas, vómitos y parestesias circunorales, más en las primeras semanas de tratamiento.

Recientemente, se han presentado resultados preliminares del ensayo ACTG 338, con terapias de combinación en niños que incluyen un IP, habiendo sido el primer estudio amplio que compara un IP en niños. En él se analiza la seguridad y la acti-

vidad antiviral de ZDV+3TC, d4T+ritonavir, y ZDV+3TC+ritonavir en niños estables, con una media de 7 años de edad, CD4 de 640 y CV basal de 4,3 log₁₀. En los brazos con ritonavir se observó una mayor actividad supresora, haciéndose la CV indetectable a las 12 semanas en un 60% de los niños. No obstante, la toxicidad fue considerable en los tratados con ritonavir, debiendo suspender el tratamiento un 10% de los niños.⁽¹⁰⁰⁾ Estos datos son prometedores, aunque la tolerancia y cumplimiento son un grave problema.

El **nelfinavir** es muy prometedor en niños. En un estudio en fase I se comprobó que la formulación pediátrica en polvo de nelfinavir fue bien tolerada, siendo el efecto adverso más frecuente diarrea leve.⁽⁹⁶⁾ Las dosis idóneas se desconocen, pero basado en los datos de farmacocinética parece ser necesaria una dosis mayor que en adultos. La dosis recomendada por el panel americano de expertos es de 25-30 mg/kg/cada 8 horas. Cuando se utilizó asociado a d4T y 3TC se objetivó un descenso entre 1,5 y 2 log₁₀, con descensos de CV a niveles indetectables en algunos niños.⁽⁹⁶⁾ La potencia antivírica es similar a indinavir y ritonavir, con mejor tolerancia oral.⁽⁹²⁾ El patrón de resistencias parece diferente al de los otros 3 IP, y por ello cepas resistentes a nelfinavir suelen ser sensibles a los otros IP, mientras que las cepas resistentes a indinavir o ritonavir son en su mayoría resistentes a nelfinavir. Por tanto, se ha sugerido que el nelfinavir sería un IP idóneo para terapia inicial.⁽⁸³⁾ No obstante, es necesario obtener más información, porque existe evidencia de mala respuesta virológica en algunos pacientes adultos tratados con combinación de saquinavir y ritonavir tras el fracaso de la terapia con nelfinavir.⁽¹⁰¹⁾

Otros potentes IP como 141W94 o AB378, están en desarrollo en adultos.

Tratamiento actual

El tratamiento en monoterapia no consigue una supresión adecuada de la replicación vírica y da como resultado la aparición de fenotipos resistentes al fármaco, por lo cual el tratamiento con un sólo fármaco ya no es aceptado. Hoy en día se utiliza terapia de combinación, ya sea convergente (actuación sobre la misma diana del ciclo del VIH) o divergente (actuación en diferentes dianas). Las ventajas de la combinación de antirretrovirales incluyen el posible efecto aditivo o sinérgico frente a la replicación viral y la menor toxicidad al permitir dosis menores. Teóricamente los antivirales con efecto sinérgico o aditivo deben proporcionar una mayor inhibición de la replicación vírica, retrasando la aparición de resistencias, y prolongando el beneficio clínico del tratamiento. Actualmente existe evidencia clara aportada en numerosos estudios en adultos^(36,37,102) y niños⁽²¹⁾ de la superioridad del tratamiento combinado frente a la monoterapia en cuanto a marcadores virológicos,^(20,21) y supervivencia.⁽²¹⁾ Los nuevos datos existentes, junto con la experiencia clínica acumulada, han obligado a modificar las pautas de tratamiento antirretroviral. Recientemente se han publicado las recomendaciones de la Asociación Británica sobre el VIH⁽¹⁰³⁾ y la Sociedad Americana Internacional de SIDA,⁽¹⁰⁴⁾ del tratamien-

to antirretroviral en adultos, sin pautas específicas para niños, existiendo solamente un borrador de un grupo de expertos americanos sobre el tema pediátrico.⁽¹⁰⁵⁾ No obstante, estos grupos de expertos coinciden en que para conseguir el objetivo de lograr tratamientos efectivos hay que tener en cuenta los siguientes principios generales:

- Controlar periódicamente la carga viral y el recuento de linfocitos CD4.

- Iniciar el tratamiento antes de que ocurra una inmunodeficiencia importante.

- Realizar siempre tratamientos combinados con, al menos, dos fármacos.

- Intentar disminuir la CV plasmática lo más intensa y prolongadamente posible.

- Sustituir o añadir al menos dos nuevos antirretrovirales al modificar el tratamiento

Antes de decidir el tratamiento antirretroviral en el niño, es necesario conocer :

- La penetración de los fármacos en el SNC para prevenir la encefalopatía, siendo ZDV y d4T los que mejor llegan⁽⁴²⁾, junto con abacavir⁽⁸²⁾, y nevirapina⁽⁸⁶⁾.

- Las características farmacocinéticas de los antirretrovirales administrados, para evitar superposición de toxicidad, como ocurre con la combinación de d4T y ddC.

- La interacción entre antirretrovirales, como en las combinaciones de ZDV/d4T o ddC/3TC, que son antagonistas al competir por la misma vía de fosforilación.⁽¹⁰⁶⁾ La interacción farmacológica entre dos IP puede aprovecharse para aumentar la actividad, mientras que la inhibición de las vías mediadas por el p450 pueden afectar negativamente la biodisponibilidad o aumentar la toxicidad de tratamientos concomitantes.⁽⁹¹⁾

- La mayor eficacia de las combinaciones utilizadas, teniendo en cuenta la máxima potencia de los fármacos frente al VIH según la actividad celular, ya que ddI, ddC y 3TC son más eficaces en células latentes, mientras que ZDV y d4T son más activos en células activadas.⁽¹⁰⁷⁾ El nuevo ANIR, abacavir, tiene excelente actividad en latencia y en replicación.⁽⁴⁴⁾

Otras consideraciones importantes en el niño son: el sabor, el horario y la facilidad de administración, la modificación de la absorción del fármaco con la ingesta, las interacciones con otros tratamientos, el cumplimiento, así como los antirretrovirales previamente recibidos por el niño y/o la madre por la posibilidad de resistencias.

La utilización de los nuevos tratamientos en la práctica clínica pediátrica, es, en muchas ocasiones, difícil por no existir presentaciones adecuadas (soluciones) que permitan una correcta dosificación, por su composición inapropiada (contenido alcohólico), por rechazo de las presentaciones existentes (sabor desagradable) o dificultades administrativas por no estar específicamente autorizados en niños o no comercializados en nuestro medio.

En contraste con el patrón observado en adultos, los niños con infección vertical tienen un descenso gradual de ARN plasmático durante los primeros años, desde los primeros meses de vida, reflejando la menor capacidad de contención de la repli-

cación viral por su sistema inmune. En niños menores de 12 meses, niveles por encima de 300.000 se han asociado a mayor rapidez de progresión, si bien existe gran variabilidad.⁽¹⁸⁾ Asimismo, en niños pequeños (mediana 3,4 años), cifras basales superiores a 100.000 se acompañan de una progresión más rápida.⁽¹⁶⁾ En el estudio ACTG 152 también se ha documentado asociación entre la CV y la rapidez de progresión.⁽²⁰⁾ Así, en niños mayores de 30 meses (mediana 7,3 años), la progresión fue máxima con CV >150.000, intermedia con niveles entre 15.000 y 150.000 y nula con cifras por debajo de 15.000.⁽²⁰⁾ No obstante, el valor predictivo de un valor determinado de CV es relativamente pobre. Es necesario considerar otros marcadores que tienen un valor predictivo independiente, como el porcentaje de CD4, las modificaciones de ARN plasmático o el porcentaje de CD4 con el tiempo.^(16,20) Se admite una variabilidad en niveles de CV de hasta 0,3 log₁₀ según el método de laboratorio utilizado, lo cual pone de manifiesto la necesidad de realizar las determinaciones con el mismo método. Por último, la variabilidad biológica dentro de un mismo paciente en determinaciones realizadas con intervalo de pocos días puede ser tan grande como de 0,5 log₁₀, y en niños pequeños de hasta 0,7 log₁₀, lo que es importante a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Por ello algunos expertos recomiendan realizar dos determinaciones basales, obtener el promedio, y confirmar siempre con una segunda determinación antes de decidir un cambio terapéutico.

¿Cuándo iniciar tratamiento?

Existen consideraciones teóricas importantes para el inicio precoz, y así lo sugieren la experiencia en adultos con ZDV⁽¹⁰⁸⁾ y en niños en la primoinfección⁽⁹⁰⁾. La instauración precoz de un tratamiento supresor potente podría preservar la función inmune, disminuir la diseminación viral y posiblemente el setpoint, con una mejoría en el pronóstico. Por ello se recomienda tratamiento combinado potente (triple terapia) en los primeros 12 meses de vida, independientemente de la CV y de los CD4. El tratamiento debe iniciarse nada más confirmarse la infección en el niño, lo cual puede hacerse en la mayoría de los casos, en las 4-6 primeras semanas de vida.

Según la clasificación de infección VIH pediátrica de los CDC,⁽¹⁰⁹⁾ en la actualidad se recomienda iniciar tratamiento a todo niño en categoría A, B, o C, o inmunológica 2 ó 3, independientemente de la edad y CV.⁽¹⁰⁵⁾ La historia natural de la enfermedad en la infancia ha demostrado que la mayoría de los niños ya tienen signos o síntomas en los primeros años de vida, y que incluso los niños asintomáticos mayores de un año ya tienen disfunción inmune reflejada en un porcentaje de CD4 menor del 25%.⁽¹³⁾ Por tanto, la mayoría de los niños estarán en clase distinta de N o 1 a partir del año y serán candidatos a tratamiento. No obstante, algunos expertos abogan por una actitud más conservadora sin tratamiento, en niños mayores de un año, en quienes exista bajo riesgo de progresión (CV baja), con monitorización clínica, inmunológica y virológica frecuente, y consideración de otros factores como tolerancia y cumplimiento. Las re-

Tabla II Indicaciones para el inicio de terapia antirretroviral en niños infectados

1. Clínica relacionada con la infección VIH (categorías A, B o C).
2. Evidencia de inmunosupresión (categoría inmunológica 2 ó 3).
3. Todos los menores de 12 meses, independientemente del estadio
4. Para mayores de un año, asintomáticos y situación inmune N:
 - * Disminución rápida de linfocitos CD4 o porcentaje, próximo a categoría 2.
 - * Incremento del número de copias de ARN-VIH (> 15.000 copias/ml o aumento superior a 0,7 log₁₀ en mayores de 30 meses)

comendaciones para iniciar el tratamiento podrían resumirse como se detalla en la tabla II.

El cumplimiento del tratamiento es fundamental por el riesgo de selección de cepas resistentes con dosis infraterapéuticas o mala adherencia al mismo, sobre todo con IP. Además, existe evidencia de la mejor respuesta clínica y virológica en pacientes sin tratamiento previo, antes del desarrollo de resistencias, que en los previamente tratados. Por estas razones, es muy importante elegir el momento de inicio y la combinación de fármacos más apropiada en términos de tolerancia, cumplimiento y efectividad. En caso de actitud expectante, la decisión de iniciar tratamiento vendrá determinada por la aparición de síntomas, la disminución de CD4 o su porcentaje, o el aumento de los niveles de CV. En este sentido, la mayoría de expertos recomiendan tratamiento con niveles de carga viral superiores a 15.000 copias/ml o aumento mayor de 0,7 log₁₀ en niños de más de 30 meses, independientemente de la situación clínica o inmunológica.

Elección del tratamiento inicial

En la elección de los antirretrovirales se debe tener en cuenta la facilidad de administración, la tolerancia y el perfil de toxicidad, la penetración en LCR dada la elevada frecuencia y gravedad de la encefalopatía en el niño, y las interacciones medicamentosas. Los datos disponibles en los ensayos ACTG 300 y ACTG 152 indican que algunas combinaciones de ANIR en niños no aumentan significativamente el perfil de toxicidad con respecto a la monoterapia.^(21,30) En caso de encefalopatía, el tratamiento antirretroviral debe incluir ZDV o d4T por mejor penetración en SNC.

En niños que se diagnostiquen mientras están en tratamiento con ZDV en las 6 primeras semanas de vida, como parte del ACTG 076, se recomienda cambio a terapia de combinación. En el niño infectado expuesto a ZDV durante el embarazo, parto y primeras semanas de vida existe el riesgo de resistencias, si bien éste ha sido un problema muy poco frecuente, tanto en el ensayo 076⁽¹¹⁰⁾, como en la situación de tratamiento prolongado en la madre y situación de inmunosupresión avanzada.⁽¹¹¹⁾

En la primoinfección se recomienda tratamiento divergente con dos ANIR y un IP.⁽¹⁰⁴⁾ El mayor problema es la escasez

de datos de los fármacos en los tres primeros meses de vida, por lo que las opciones aquí son limitadas. A partir de los 3 meses el régimen de elección sería la asociación de 2 ANIR y un IP (sólo hay en solución nelfinavir y ritonavir). A pesar de la prometedora experiencia con la combinación de ZDV, ddI y nevirapina,⁽⁹⁰⁾ éste último fármaco no está disponible en Europa para niños todavía. En adultos existe una experiencia limitada, pero favorable de tratamiento de la primoinfección con ZDV+ddI+3TC,⁽¹¹²⁾ lo que podría ser una alternativa en los tres primeros meses de vida. Hay que tener en cuenta que la dosis de ddI en período neonatal es de 50mg/m² cada 12 horas, que la dosis recomendada de 3TC en las 4 primeras semanas de vida es la mitad, y que la farmacocinética entre 2 y 6 semanas se desconoce.

En niños mayores de 12 meses, con cargas virales mayores de 100.000, lo más apropiado sería triple terapia con dos ANIR y un IP. En un paciente asintomático con aceptable situación inmunológica y carga viral discretamente aumentada (< 100.000 copias/ml) algunos expertos recomiendan la combinación de 2 ANIR, si existen dudas respecto al cumplimiento y/o el paciente o familiares prefieren sólo dos fármacos.

Respecto a la combinación de ANIR, existe más información de la eficacia y seguridad de ZDV+3TC (ACTG 300)⁽²¹⁾ o ZDV+ddI.⁽³⁰⁾ Otras combinaciones que han sido efectivas en cuanto a reducción de la CV en adultos son ddI+d4T, ZDV+ddC o d4T+3TC, y en niños ddI+d4T o ZDV+ddC. No se consideran apropiadas por presentar perfil de toxicidad similar con poca eficacia virológica las siguientes pautas: ZDV+d4T, ddC+ddI, ddC+d4T o ddC+3TC.⁽¹¹³⁾ Aunque la información existente con IP en niños aún es escasa, los resultados preliminares del ACTG 338 establecen claramente la superioridad de la combinación con IP.⁽¹⁰⁰⁾ No obstante, existen serias consideraciones sobre la tolerancia y el cumplimiento, con el consiguiente riesgo de utilizar niveles subterapéuticos en pacientes mal cumplidores, y de resistencias cruzadas para inhibidores de proteasa, que hagan menos efectiva una terapia "de rescate" en estadios más avanzados. Uno de los factores más importantes implicados en el fracaso terapéutico a la combinación de IP es la exposición previa a alguno de estos compuestos.^(101,114)

Alternativas de tratamiento antirretroviral en niños previamente tratados

Se debería considerar el cambio en el tratamiento antirretroviral en tres circunstancias: fracaso terapéutico, intolerancia y toxicidad medicamentosa.

Según las recientes recomendaciones del panel americano de expertos,⁽¹⁰⁵⁾ se definirá fracaso terapéutico como (Tabla III):

1. Mala evolución clínica

- A) Evidencia de progresión de encefalopatía.
- B) Progresión de B a C.

No se considerará progresión clínica el paso de A a B, o la aparición de una infección oportunista en niños gravemente inmunodeprimidos.

Tabla III Definición de fracaso terapéutico

1. Mala evolución clínica

- Aparición o progresión de encefalopatía*
- Progresión de B a C
- Retraso en el crecimiento*

2. Deterioro inmunológico**

- Descenso mayor del 5% en niños en categoría 3
- Descenso mayor del 30% en un intervalo de 6 meses

3. Progresión virológica

- Ausencia de descenso menor de 10 veces ($1 \log_{10}$): triple terapia
- Ausencia de descenso menor 10 veces ($0,7 \log_{10}$): doble terapia
- Persistencia de niveles detectables del virus en plasma
- Reparación mantenida de ARN respecto a nadir previo

* En pacientes con parámetros virológicos e inmunológicos estables, la progresión desde una categoría clínica a otra, a veces no implica necesariamente el cambio de terapia. De esta manera, en pacientes cuya progresión de la enfermedad no presenta afectación neurológica o aumento de síntomas, las consideraciones virológicas e inmunológicas son importantes para decidir el cambio o no de terapia.

** Al menos dos determinaciones separadas un mínimo de una semana. Pequeños cambios en el porcentaje de CD4 pueden que modifiquen categoría inmunológica (p.ej. desde 26% a 24%, ó 16% al 14%) y no significar un deterioro tan importante como un cambio mantenido y rápido en el porcentaje aun dentro de la misma categoría inmunológica (p.ej. desde 35% al 25%) en un corto período de tiempo.

C) Retraso en el crecimiento. La definición sugerida se refiere a:

1- Descenso en 2 percentiles del peso o talla por debajo de la basal, en dos determinaciones consecutivas, mensuales.

2- Desviación mantenida de la curva de peso/talla por debajo del p3.

2. Deterioro inmunológico.

A) Disminución del número de CD4, comprobado en dos analíticas separadas al menos una semana, que cambie la categoría inmunológica.

B) En niños con porcentaje de CD4 inferior al 15%, cuando exista disminución del 5% o más, o disminución de más del 30% de CD4 en los últimos 6 meses.

3. Progresión virológica.

A) Se considerará fracaso terapéutico la ausencia de respuesta virológica a las 12 semanas del inicio del tratamiento, definido como un descenso menor de 10 veces ($1 \log_{10}$) respecto al nivel basal, en niños con triple terapia (2 ANIR y 1 IP). Para niños tratados con dos ANIR se definirá un descenso menor de 5 veces respecto al nivel basal ($0,7 \log_{10}$), y para los tratados con triple terapia como el descenso inferior a 10 veces ($1,0 \log_{10}$) a los 4-6 meses del inicio del tratamiento.

B) También se considerará cambio de tratamiento cuando a los 6 meses del inicio no se obtenga la respuesta esperada, de-

finida como niveles indetectables del virus. Esta consideración es válida para adolescentes o niños con CV basal relativamente baja (<10.000 copias/ml). En cambio, en situaciones en las que se objetiva un cambio significativo de CV con descenso mantenido entre 1,5 y $2 \log_{10}$, la respuesta puede ser adecuada, incluso con valores por encima de 10.000 copias/ml.

C) También se considerará fracaso terapéutico la reaparición mantenida de niveles detectables de ARN viral en plasma en niños en quienes se hubiera conseguido CV indetectable previamente. En niños que hubieran tenido una respuesta inicial adecuada, aun con CV detectable, se definirá como fracaso un aumento superior a 3 veces ($0,5 \log_{10}$) respecto al valor más bajo conseguido con el tratamiento. En niños menores de dos años, la variabilidad es mayor, y se considerará un aumento de 5 veces ($0,7 \log_{10}$).

Elección de una nueva combinación terapéutica

Al cambiar el tratamiento antirretroviral es también preciso tener en cuenta, junto a la causa del cambio, los tratamientos previos, su duración, resistencias virológicas documentadas o sospechadas, afectación neurológica y medicación concomitante.

En caso de intolerancia a un fármaco concreto, podría sustituirse por otro de actividad similar, o, en algunas circunstancias, bajar la dosis. No obstante, sólo se podría disminuir la dosis de aquellos antirretrovirales en los que se conozca el rango de dosis efectiva, lo cual no suele ocurrir para los IP. En caso de toxicidad se deberá elegir otro antirretroviral con actividad similar y perfil de efectos adversos

Cuando exista fracaso terapéutico se considerará siempre la falta de cumplimiento. Si el niño tolera la medicación, y cumple correctamente el tratamiento, se asumirá la selección de cepas resistentes. En esta situación no se debe cambiar o añadir un solo fármaco, e idealmente el nuevo régimen incluirá al menos 3 antirretrovirales (2 ANIR y un IP). Al menos 2 fármacos, si es posible, serán distintos de los utilizados previamente, y mejor nuevos para el paciente. Los nuevos fármacos deberían presentar un perfil de resistencias diferente de los anteriores. Otra consideración muy importante son las posibles interacciones medicamentosas con los fármacos que el niño esté recibiendo.

En niños previamente no expuestos a IP en quienes existe fracaso terapéutico, idealmente se debería elegir en el nuevo régimen nelfinavir. En pacientes previamente tratados con IP en quienes existe fracaso terapéutico, las opciones son muy limitadas, y el pronóstico sombrío, pues uno de los factores condicionantes de fallo en la asociación de dos IP es el tratamiento previo con un IP.^(101,113) Si éste ha sido nelfinavir o indinavir, se puede intentar una terapia de "rescate" con 4 fármacos que incluyan una combinación de IP. En este sentido la experiencia es limitada, y, sobre todo se ha realizado con la combinación de saquinavir y ritonavir, con la base racional de que ritonavir aumenta entre 20-30 veces los niveles plasmáticos de saquinavir.

Las dosis idóneas se desconocen, pero en adultos se ha documentado que la mejor combinación en términos de eficacia y tolerancia son 400 mg cada 12 horas para ambos fármacos.⁽¹¹⁵⁾ En niños no hay experiencia, pero extrapolando los datos de los adultos y el conocimiento de la farmacocinética de ritonavir en la edad pediátrica, una alternativa podría ser saquinavir y ritonavir, ambos a 300 mg/m²/ cada 12 horas. Otras combinaciones de IP están en investigación y pueden ser de enorme utilidad en situaciones de fracaso terapéutico. Es muy importante conocer datos sobre las diferentes combinaciones antes de su utilización, pues existe riesgo muy importante de toxicidad cruzada y antagonismo.

Perspectivas futuras

En enfermos en situación avanzada donde la población viral es tan heterogénea y han sido tratados con numerosos regímenes terapéuticos, el desarrollo de resistencias limita enormemente la efectividad del tratamiento antirretroviral. Es necesario continuar en la investigación de nuevos fármacos que sean aún más potentes, bien tolerados y fáciles de administrar, no tengan resistencias cruzadas, y con una duración prolongada de su actividad. Además, y, sobre todo en el niño, sería ideal que tuvieran buena penetración en LCR para actuar en el SNC, posible reservorio del virus.

Desde una perspectiva global, el mejor tratamiento es la prevención de la infección, y en este sentido en pediatría se ha experimentado un gran avance desde el inicio de la epidemia, con la reducción drástica en la transmisión vertical demostrada en el ensayo ACTG 076⁽²⁾ y en otros estudios observacionales. Pero aún hay un largo camino. Los ACTG se han marcado tres objetivos en pediatría para el año 2000. Primero, reducir la transmisión vertical a menos de un 2% en EE. UU. En segundo lugar, implementar medidas asequibles al tercer mundo para reducir la transmisión vertical. Y en tercer lugar, intentar una situación inmunológica de normalidad a los 10 años de vida en niños infectados. Para todo ello es fundamental el desarrollo de ensayos rápidos y factibles, tanto en madres, como en recién nacidos, algunos ya iniciados.⁽¹¹⁶⁾ En el niño sólo se utiliza ZDV en las 6 primeras semanas como parte del ACTG 076, con el fundamento de actuar como profilaxis postexposición. No obstante, en adultos se recomienda triple terapia en la profilaxis postexposición de alto riesgo,⁽¹⁰⁴⁾ y alto riesgo es el contacto con sangre o secreciones vaginales maternas en el parto. Por ello es urgente el conocimiento de la farmacocinética en el neonato de los fármacos disponibles, para lo cual hay estudios en curso. La identificación precoz del recién nacido es de suma importancia, pues es el momento de intervenir para conseguir una supresión viral lo más completa posible,^(8,90) cuando la población de virus es más homogénea y es menos probable seleccionar cepas resistentes. En el niño sabemos el momento de la infección, lo que no ocurre habitualmente en el adulto, pudiendo administrar el régimen más potente posible. Existen ensayos con triple terapia como el ACTG 345 (ZDV+3TC+ritonavir), o el ACTG 356 (ZDV+3TC+nevirapina), e incluso cuá-

druple combinación con un régimen muy apropiado para niños por la presentación en solución y el paso a SNC (3TC+1592+nevirapina+nelfinavir). De esta manera se podría incluso llegar a una teórica erradicación, o al menos, conseguir una función inmunológica normal a largo plazo.⁽¹¹⁶⁾

Bibliografía

- Boletín epidemiológico de la comunidad de Madrid. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Informe trimestral nº 3. 1997.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; **331**:1173-1180.
- Wiznia AA, Crane M, Lambert G, Sansary J, Harris A, Salomon L. Zidovudine use to reduce perinatal HIV type 1 transmission in an urban medical center. *JAMA* 1996; **275**:1504-1506.
- Volberding PA, Lagakos SW, Koche MA, et al: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; **322**:941-949
- Cooper D, Gatell JM, Kroom S, et al. Zidovudine in persons with asymptomatic and CD4+ cells counts greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1993; **329**:297-303.
- McKinney RE, Maha MA, Connor EM, et al: A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1991; **324**:1018-1025.
- Fishl MA, Richman DD, Grieco MH, et al: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AID-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; **317**:185-191.
- Ho DD. Can HIV be eradicated?. In Program and abstracts of the Fourth Conference on Retrovirus and Opportunistic infections. January 22-27. 1997; Washington, DC, Abstract S1.
- Ho DD, Neumann A, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; **373**:123-126.
- Mellors JW. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; **272**:1167-170.
- Mc Kinney RE. Antiretroviral therapy: Evaluating the new era in HIV treatment. En Aronoff SC, Hughes WT, Kohl S (ed). *Adv in Pediatr Infect Dis*. Mosby ed, St. Louis, 1997; **12**:297-323.
- Pekham C, Gibb D. Mother to child transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; **333**:298-302.
- Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, Dunn D, Teglas JP, Rouzioux Ch, Peckham CS. Morbidity and mortality in european children vertically infected by HIV-. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; **14**:442-450.
- Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, et al. Progression of HIV disease in perinatally infected children: An analysis from the Pediatric Spectrum of disease Project. *Pediatrics* 1996; **97**:710-716.
- Pizzo PA, Wilfert CM: Pediatric AIDS Siena Workshop II: Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrov* 1995; **8**:30-44.
- Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis* 1997; **175**:1029-1038.
- Ramos JT, Rodríguez-Cerrato V, Ruiz-Contreras J, Bastero R, Moreno P, Delgado R. Plasma viral load and disease progression in HIV-in-

- fected children. 4th Conference on AIDS and human retroviruses. Abstract 483. Washington 1997.
- 18 Shearer WT, Quinn Th C, LaRussa Ph, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997; **336**:1337-1342.
 - 19 Henrard DR, Philips JF, Muenz LR, et al. Natural history of cell-free viremia. *JAMA* 1995; **274**:554-558.
 - 20 Palumbo PE, Raskino CI, Fiscus S, et al. Correlation of HIV plasma RNA levels with clinical outcome in a large pediatric trial (ACTG 152) 4th Conference on AIDS and human retroviruses. Washington 1997, Abstract LB 14.
 - 21 AIDS Clinical Trial Group (ACTG) Study 300. A randomized comparative study of combined zidovudine (ZDV)-lamivudine (3TC) versus the better of ddI monotherapy versus zidovudine plus ddI in symptomatic HIV-1-infected children. Bethesda: National Institutes of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health, 1995.
 - 22 American Academy of Pediatrics. HIV infection. En: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 1997:279-304.
 - 23 Working Group on Retroviral Therapy. National Pediatric HIV Resource Center. Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:513-522.
 - 24 Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, et al: Effect of continuous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; **319**:889-896.
 - 25 Pizzo PA, Wilfert C. Antiretroviral therapy for infection due to human immunodeficiency virus in children. *Clin Infect Dis* 1994; **19**:177-196
 - 26 Richman D, Grimes J, Lagakos S. Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; **3**:743-746.
 - 27 D'Aquila R, Johnson V, Weller S, et al. Zidovudine resistance and HIV type 1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1995; **122**:401-408.
 - 28 Tudor-Williams G, St Clair MH, McKinney RE, et al. HIV-1 sensitivity to zidovudine and clinical outcome in children. *Lancet* 1992; **339**:15-19.
 - 29 Ogino MT, Dankner WM, Spector SA: Development and significance of zidovudine resistance in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1993; **128**:1-8.
 - 30 Englund JA, Baker CJ, Raskino CI, et al. for the AIDS Clinical Trial Group (ACTG) Study 152 Team: zidovudine, didanosine or both in symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med* 1997; **336**:1704-1712.
 - 31 Balis FM, Pizzo PH, Butler KM, et al. Clinical pharmacology of 2',3'-dideoxinosine in human immunodeficiency virus infected children. *J Infect Dis* 1992; **165**:99-104.
 - 32 Gibb DM, Darbyshire JH, Debré M, et al, for PENTA. *Lancet* (carta), 1995; **345**:1115.
 - 33 Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (CEVIHP). Tratamiento antirretroviral. En Manual práctico de la infección VIH en el niño. Prous Science ed. Barcelona 1996;187-199.
 - 34 Wei X, Gosh SK, Taylor ME, et al: Viral dynamics in human immunodeficiency type 1 infection. *Nature* 1995; **373**:117-122.
 - 35 Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* (editorial) 1995; **333**:450-451.
 - 36 Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. for the AIDS Clinical Trial Group Study 175 Study Team. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts 200-500/*N Engl J Med* 1996; **335**:1081-1090.
 - 37 Delta Coordinating Committee.: A randomized double blind controlled trial comparing combination of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; **348**:283-291.
 - 38 Yarchoan R, Mitsuya H, Myers CE, et al. Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides. *N Engl J Med* 1989; **321**:726-738.
 - 39 Boucher FD, Modlin JF, Weller S, et al. Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1993; **122**:137-144.
 - 40 Chavanet P, Diquet B, Waldner A, Portier H. Perinatal pharmacokinetics of zidovudine. *N Engl J Med* 1989; **321**:1548-1549.
 - 41 Balis FM, Pizzo PA, Eddy J, et al. Pharmacokinetics of zidovudine administered intravenously and orally in children with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1989; **114**:880-884.
 - 42 Portegiest P. HIV-1, the brain and combination therapy. *Lancet* 1995; **346**:1244-1245.
 - 43 Blanche S, Duliege AM, Navarrete MS, et al. Low-dose zidovudine in children with human immunodeficiency virus type 1 infection acquired in the perinatal period. *Pediatrics* 1991; **88**:364-370.
 - 44 Saavedra J, Johnson C, Koester M, St Clair M, Vitetta E, Ramilo O. Comparative antiviral effect of zidovudine (ZDV), Lamivudine (3TC), and 1592U89 on latently HIV-infected cells. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC) Abstract I-59. Toronto 1997.
 - 45 Domanski MJ, Sloas MM, Follman DA, et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1995; **127**:137-146.
 - 46 Nielsen K, Wei LS, Sim MS, et al. Correlation of clinical progression in human immunodeficiency virus-infected children with in vitro zidovudine resistance measured by a direct quantitative peripheral blood lymphocyte assay. *J Infect Dis* 1995; **172**:239-264.
 - 47 Brouwers P, Moss H, Wolters, et al. Effect of continuous infusion zidovudine therapy on neuropsychologic functioning in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990; **117**:980-985.
 - 48 DeCarli C, Fugate L, Fallon J, et al. Brain growth and cognitive improvement in children with human immunodeficiency virus-induced encephalopathy after 6 months of continuous infusion zidovudine therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; **6**:585-592.
 - 49 O'Brien, Hartigan P, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4 lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996; **334**:426-431.
 - 50 Gisslen M, Norkarans G, Svennerholm B, Hagberg L. The effect on human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *J Infect Dis* 1997; **175**:434-437.
 - 51 Brady MT, McGrath N, Brouwers P, et al. Randomized study of the tolerance and efficacy of high-versus low dose zidovudine in human immunodeficiency virus infected children with mild to moderate symptoms (ACTG 128). Pediatric AIDS Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1996; **1097**-1106.
 - 52 Shepp DH, Ramirez-Ronda C, Dall L, et al. A comparative trial of zidovudine administered every four versus twelve hours for the treatment of advanced HIV disease. *J Acquir Immune Def S* 1997; **15**:283-288
 - 53 Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, et al. For the Lamivudine European HIV Working Group. Safety and efficacy of lamivudine/zidovudine combination in zidovudine experienced HIV-infected subjects: a com-

- parison with zidovudine monotherapy. *JAMA* 1996; **276**:118-125.
- 54 Sei S, Stewart SK, Farley M, et al. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid and viral resistance to zidovudine in children with HIV encephalopathy. *J Infect Dis* 1996; **74**:1200-1206.
 - 55 St. Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, et al: Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reserve transcriptase. *Science* 1991; **253**:1557-1559.
 - 56 Larder B, Kemp S, Harrigan P. Potential mechanisms for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; **269**:696-699.
 - 57 Balis FM, Pizzo PA, Butler KM, et al. Clinical pharmacology of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 1992; **165**:99-104.
 - 58 Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; **324**:137-144.
 - 59 Reynes J, Denisi R, Bicart-See A. Stadi Pilot Study: Once daily administration of didanosine (ddI) in combination with stavudine (d4T) in antiretroviral naive patients. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC). Abstract I-128a. Toronto 1997.
 - 60 Mueller B, Butler KM, Stocker V, et al. Clinical and pharmacokinetic evaluation of long-term therapy with didanosine in children with HIV infection. *Pediatrics* 1994; **94**:724-731.
 - 61 Blanche S, Calvez T, Rouzioux C, et al. Randomized study of two doses of didanosine in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1993; **122**:966-973.
 - 62 Kozal MJ, Kroodmsa K, Winters MA, et al. Didanosine resistance in HIV-infected patients switched from zidovudine to didanosine monotherapy. *Ann Intern Med* 1994; **121**:263-268.
 - 63 Bozette SA, Kanouse DE, Berry S, Duan N, for the Roche 3300/ACTG 114 Study Group. Health status and function with zidovudine and zalcitabine as initial therapy for AIDS. *JAMA* 1995; **273**:295-301.
 - 64 Chadwick EG, Nazareno LA, Nieuwenhuis TJ, et al. Phase I evaluation of zalcitabine administered to human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 1995; **172**:1475-1479.
 - 65 Pizzo PA, Butler KM, Balis F, et al. Dideoxycytidine alone and in an alternating schedule with zidovudine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990; **117**:799-808.
 - 66 Husson RN, Shirasaka T, Butler KM, et al. High-level resistance to zidovudine but not to zalcitabine or didanosine in human immunodeficiency virus from children receiving antiretroviral therapy. *J Pediatr* 1993; **123**:9-16.
 - 67 Spector SA, Blanchard S, Wara DW, et al. A comparative trial of two doses of zalcitabine in zidovudine experienced children with advanced human immunodeficiency virus disease (ACTG 138). *Pediatr Infect Dis J*, 1997; **16**:623-626.
 - 68 Gibb D, Carriere I, Giaquinto C, Martínez M for the PENTA 3 Trial. Sixth European Conference on Clinical Aspects of HIV-infection. Abstract 439. Hamburgo 1997.
 - 69 Bakshi SJ, Britto P, Caparelli E, et al. Evaluation of pharmacokinetics, safety, tolerance and activity of combination of zalcitabine in stable, zidovudine-treated pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997; **175**:1039-1050.
 - 70 Lewis LL, Venzon D, Church J, et al. Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection. A phase I/II trial. *J Infect Dis* 1996; **174**:16-25.
 - 71 Johnson MA, Goodwin C, Yuen GJ, et al. The pharmacokinetics of 3TC administered to HIV-infected women (pre-partum, during labour and postpartum) and their offspring. XI International Conference. Abstract C 445. Vancouver 1996.
 - 72 Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine or both in HIV-positive patients with 200-500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995; **333**:1662-1669.
 - 73 Pluda JM, Cooley TP, Montaner JSG, et al. A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; **171**:1438-1447.
 - 74 Wainberg MA, Drosopoulos WC, Salomon H, et al. Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Science*. 1996; **271**:1282-1285.
 - 75 Castelli G, Gibb D, Debre M, Giaquinto C, Martinez M, Aboulker JP, Darbyshire J, on behalf of PENTA steering Committee. Pediatric European Network for the treatment of AIDS. XI Conference on AIDS, Abstract 2308, Vancouver, 1996.
 - 76 August EM, Marongiu ME, Lin TS, et al. Initial studies on the cellular pharmacology of 3'-deoxythymidin-2'-ene(d4T): A potent and selective inhibitor of human immunodeficiency virus. *Biochem Pharmacol* 1988; **37**:4419-4422.
 - 77 Kline MW, Dunkle LM, Church JA, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995; **96**:247-252.
 - 78 Kline MW, Lindsey JC, Culname M, Van Dyke and the AIDS Clinical Trial Group 240 Team. A randomized comparative trial of zidovudine (ZDV) versus stavudine (d4T) in children with HIV infection. 4th Conference on AIDS and human retroviruses. Abstract 724. Washington 1997.
 - 79 Soriano V, Dietrich U, Villalba N, et al. Lack of emergence of genotypic resistance to stavudine after 2 years of monotherapy. *AIDS* 1997; **11**:696-697.
 - 80 Katlama Ch, Molina JM, Rozembaum W, et al. Stavudine (d4T) in HIV-infected patients with CD4>350/mm³. Results of a double-blind randomized placebo-controlled study. Abstract 196 Washington 1996
 - 81 Kline MW, Fletcher CV, Federici ME et al. Combination therapy with stavudine and didanosine in children with advanced human immunodeficiency virus infection: pharmacokinetics properties, safety and immunologic and virological effects. *Pediatrics* 1996; **97**:886-890.
 - 82 Daluge SM, Good SS, Faletto SM, et al. 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother*. **41**:1082-1093.
 - 83 Vella S. Clinical implications of resistance to antiretroviral drugs. *AIDS Clinical Care* 1997; **9**:45-52.
 - 84 Tisdale M, Aldana FM, Cousens D, et al. Combination of mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;1094-1098
 - 85 Richman DD, Havlir D, Corbeil J, et al. Nevirapine resistance mutations of HIV type 1 selected during therapy. *J Virol* 1994; **68**:1660-1666.
 - 86 Murphy RL, Montaner J. Nevirapine: a review of its development, pharmacological profile and potential for clinical use. *Exp opin Invest Drugs* 1996; **5**:1183-1199.
 - 87 Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis* 1996; **174**:713-721.
 - 88 Mirochnick M, Sullivan J, Gagnier P, Fenton T, Sperling RH for the ACTG 250 Protocol Team. safety and pharmacokinetics of nevirapine in neonates born to HIV-infected women. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 723. Washington 1997.

- 89 Mueller B,U, Sei S, Anderson B, et al. Comparison of viral burden in blood and sequential lymph node biopsy specimens from children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; **129**:410-418.
- 90 Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; **336**:1343-1349.
- 91 Moyle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospect for the use of protease inhibitors. *Drugs* 1996; **51**:701-702.
- 92 Deeks SG, Smith M, Holodny M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997; **227**:145-153.
- 93 Hammer SM, Squires K, Hughes M, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; **337**:725-733.
- 94 Deeks SG, Loftus R, Cohen P, Chin S, Grant R. Incidence and predictors of virologic failure to indinavir or/and ritonavir in an urban health clinic. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC). Abstract LB-2. Toronto 1997.
- 95 Mueller BU, Smith S, Sleasman J, et al. A phase I/II study of protease inhibitor indinavir in children with HIV infection. XI International Conference. Abstract B 554. Vancouver 1996.
- 96 Krostad P, Kerr B, Anderson R, et al. Phase I study of the HIV-protease inhibitor nelfinavir mesylate in HIV-infected children. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 721. Washington 1997.
- 97 Mueller BU, Zuckerman J, Nelson RP, et al. Update on the pediatric phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir (ABT-538). 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 722. Washington 1997.
- 98 Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS* 1997; **11**:107-111.
- 99 Monpoux F, Sirvent N, Cottalorda J, Mariani R, Lefevre JC. Stavudine, lamivudine and indinavir in children with advanced HIV-1 infection: preliminary experience. *AIDS* 1997; **11**:152-153.
- 100 Yogev R, Stanley K, Nachman SA, Pelton S, McIntosh K, Wiznia A for the Pediatric ACTG 338 Protocol Team. Virologic efficacy of ZDV+3TC vs.d4T+Ritonavir vs.ZDV+3TC+Ritonavir in stable antiretroviral experienced HIV-infected children. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC). Abstract LB-6. Toronto 1997.
- 101 Henry K, Kane E, Melroe H, Sympson J, Patick A, Winslow D. Experience with a ritonavir/saquinavir based regimen for the treatment of HIV-infection in subjects developing increased viral load while receiving nelfinavir. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC) abstract I-204. Toronto 1997.
- 102 Cooper D, Montaner J, Katlama C, et al. The Caesar trial. Final results. 4th conference on retroviruses and opportunistic infections. Abstract 367. Washington 1997.
- 103 BHIVA Guidelines Coordinating Committee. Normas de la Asociación Británica del VIH sobre tratamiento antirretroviral de los individuos VIH seropositivos. *Lancet* 1997; **349**:1086-1092.
- 104 Carpenter CJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the international AIDS society-USA panel. *JAMA* 1997; **277**:1962-1969.
- 105 Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical management of HIV Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. (Draft) 1997:1-43.
- 106 Moyle GJ. Use of viral resistance patterns to antiretroviral drugs in optimising selection of drug combinations and sequences. *Drugs* 1996; **52**:168-185.
- 107 Gazzard B, Moyle GJ. Tratamiento secuencial o no? *Drugs* 1997; **62**:99-102.
- 108 Kinloch de Lões S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. Controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; **333**:408-413.
- 109 Centers for Disease Control. 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.
- 110 Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal genotypic zidovudine resistance and failure of zidovudine to prevent mother to child HIV-1 transmission. 4th conference on retroviruses and opportunistic infections. Abstract 516. Washington 1997.
- 111 Mofenson L, Stiehm ER, Lambert J, et al for the PACTG 185 Team. Efficacy of zidovudine in reducing perinatal HIV-1 transmission in HIV-infected women with advanced disease. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC). Abstract I-117. Toronto 1997.
- 112 Lafeuillade A, Oggi C, Tamalet C, et al. Effect of a combination of zidovudine, didanosine and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type I infection. *J Infect Dis* 1997; **5**:1051-1055.
- 113 Merrill DP, Moonis M, Chou TCh, Hirsch MS. Lamivudine or Stavudine in two or three-drug combinations against human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *J Infect Dis* 1996; **173**:355-364.
- 114 Rhone SA, Hogg RS, Yip B, et al. The antiviral effect of ritonavir and saquinavir among HIV infected adults: preliminary results from a community based study. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC). Abstract I-207. Toronto 1997.
- 115 Cameron W, Markowitz M, Farthing, et al. Combination use of Ritonavir and Saquinavir in HIV-Infected Patients: Preliminary safety and activity data. XI International Conference on AIDS, 1996. Abstract B.934
- 116 Sullivan J. Perinatal transmission and early virus replication events in babies. 4th conference on retroviruses and opportunistic infections. Plenary session No. 85. Washington 1997.