

Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH.

Panel de expertos del Colaborativo Español para la Infección VIH
Pediátrica (CEVIHP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica
(SEIP) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y Secretaria del
Plan nacional del Sida
(Actualización Marzo de 2012)



Coordinadores:

Claudia Fortuny Guasch

Unidad Infecciones. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario sant Joan de Déu. Barcelona

José Tomás Ramos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid.

Rosa Polo

Secretaría Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.

Grupo de trabajo, Redactores por orden alfabético:

Luis Ciria Calavia

Médico Adjunto Servicio de Pediatría
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

José Antonio Couceiro

Jefe de Servicio de Pediatría.
Hospital de Pontevedra

Maria Isabel de José Gómez

Médica Adjunta Pediatría. Servicio de
Infecciones. Hospital La Paz. Madrid

Maria Isabel González Tomé

Médica Adjunta Pediatría. Unidad de
Inmunodeficiencias-Niños Pequeños
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Dolores Gurbindo Gutiérrez

Jefa de Sección Inmunopediatría.
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Andrea Martin Nalda

Médica Adjunta de la Unidad de
Patología Infecciosa e
Inmunodeficiencias de Pediatría.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona.

M^a José Mellado Peña

Jefa de Servicio de Pediatría
Hospital Carlos III. Madrid

David Moreno Pérez

Médico Adjunto de la Unidad de
Infectología Pediátrica e
Inmunodeficiencias. Hospital Materno-
Infantil Carlos Haya. Málaga

M^a Carmen Muñoz-Almagro

Médica Adjunta Microbiología.
Hospital Universitari Sant Joan de Déu.
Barcelona.

M^a Angeles Muñoz-Fernandez

Jefa del Laboratorio de Inmunobiología
Molecular. Hospital General
Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Antonio Mur Sierra

Jefe de Servicio de Pediatría
Hospital del Mar. Barcelona

Maria Luisa Navarro

Médica Adjunta. Sección de
Infectología Pediátrica
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Olaf Neth

Jefe de Sección de Infecciones e
Inmunodeficiencias de Pediatría
Hospital Virgen del Rocío Sevilla.

Antoni Noguera Julian

Médico Adjunto Pediatría
Hospital Universitari Sant Joan de Déu.
Barcelona

Pablo Rojo Conejo

Médico Adjunto de Sección de
Inmunodeficiencias. Servicio de
Pediatría
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Jesús Saavedra-Lozano

Médico Adjunto. Sección de
Infectología Pediátrica
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Pere Soler Palacin

Medico Adjunto de la Unidad de
Patología Infecciosa e
Inmunodeficiencias de Pediatría.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona.

Índice.

- 1.- Resumen
- 2.- Introducción:
 - Principios generales.
 - Justificación, objetivo y alcance
 - Metodología
 - Indicadores de implementación
- 3.- Infección VIH en el niño.
 - Historia natural de la infección VIH por transmisión vertical
- 4.- Diagnóstico de la Infección VIH en el niño.
- 5.- Monitorización pre-tratamiento y estudio basal (investigaciones basales):
 - Equipo multidisciplinar.
- 6.- Parámetros para guiar el tratamiento ARV:
 - Linfocitos CD4
 - Carga viral.
 - Niveles plasmáticos de Fármacos
 - Pruebas de resistencias.
 - HLAB5701
 - Determinación del tropismo viral
- 7.- Fármacos antirretrovirales para niños y adolescentes (Ver Anexo II).
 - Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos.
 - Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos
 - Inhibidores de la Proteasa
 - Inhibidores del correceptor CCR5
 - Inhibidores de entrada
 - Inhibidores de la integrasa
- 8.- Tratamiento Antirretroviral Inicial.
 - Aspectos generales: uso racional del TAR en niños
 - Cuando iniciar TAR
 - Pautas de tratamiento de inicio
- 9.- Modificación del tratamiento ARV:
 - Definición de fracaso terapéutico.
 - Terapia de rescate
 - Terapia de simplificación.
 - Interrupción del tratamiento antirretroviral.
- 10.- Cumplimiento del tratamiento.
- 11.- Efectos Adversos del Tratamiento antirretroviral.
 - Recomendaciones (Resumen)
- 12.- Profilaxis post-exposición.
- 13.- TAR en situaciones especiales:
 - TBC
 - Hepatitis: VHC y VHB.
- 14.- Perspectivas futuras del tratamiento antirretroviral. Otras estrategias y nuevos fármacos en investigación.
- 15.- Paso a la consulta de adultos.

ANEXOS:

1. Clasificación de la infección VIH, Criterios CDC.
2. Dosis y características de los antirretrovirales
3. Interacciones farmacológicas

Nota:

Alguna de las recomendaciones terapéuticas indicadas en este documento no están aprobadas en ficha técnica, pero el Panel las recomienda en función de los datos publicados al respecto. Cada facultativo prescriptor debe conocer las condiciones para la prescripción de medicamentos cuando se utilizan en indicaciones distintas a las autorizadas (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales)".

Qué hay de nuevo en estas guías**Secciones nuevas**

- Se cambia la estructura global del documento y cada capítulo incluye su propia bibliografía.
- Se incluyen varios apartados nuevos: resumen, introducción, monitorización pre-tratamiento y estudio basal, TAR en pacientes con tuberculosis, conflicto de intereses,
- Se priorizan las combinaciones de antirretrovirales según el método objetivo y estructurado
- Se reestructura el contenido de los capítulos de tratamiento inicial y fracaso virológico.
- Se unifica el formato con el adoptado en todas las Guías del PNS.

Actualizaciones consideradas clave:

Se aconseja iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los niños menores de 12 meses, y en los pacientes asintomáticos cuando los CD4 descendan por debajo de 500 células/ μ L

Respecto a los fármacos que debe incluir el tratamiento antirretroviral se modifica el esquema de combinaciones de fármacos, clasificando las combinaciones recomendadas según el "tercer fármaco"

Dentro de cada grupo se priorizan las combinaciones según el método objetivo y estructurado

Se incluyen las pautas de inicio recomendadas diferenciando las que hubo consenso global del panel frente a las que no lo hubo. Se retira la tabla de tratamientos alternativos ya que el Panel considera que todos los pacientes deben ser tratables con las pautas recomendadas.

Se recomienda el uso de fármacos coformulados para facilitar la adherencia

Otras actualizaciones

- La fuerza de cada recomendación (A, B y C) y la gradación de la evidencia que la sustenta (I, II y III) se adaptan a los criterios de la IDSA (Infectious Diseases Society of America” (IDSA)
- Se reestructura la introducción siguiendo criterios de la herramienta Agree.
- Se cambia la terminología clásica de las guías AN y NN por ITIAN e ITINN respectivamente.

Abreviaturas:

3TC	Lamivudina
APV	Amprenavir
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
ENF	Enfuvirtida
ERC	Enfermedad renal crónica
ETR	Etravirina
FAR	Fármacos antirretrovirales
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
InInt	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir
ITIAN	Inhibidor/es transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor/es transcriptasa inversa no nucleósidos
ITS	Infecciones de transmisión sexual
ITT	Análisis por intención de tratamiento
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
PPE	Profilaxis post-exposición
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
QD	Pauta de tratamiento administrada una vez al día
RHS	Reacción de hipersensibilidad
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SORO	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia humana
ZDV	Zidovudina

1. Resumen:

Objetivo: Actualizar las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) en niños con infección por VIH-1

Métodos: Estas recomendaciones se han consensuado por un panel de expertos del PNS y la SEIP. Para ello, se han revisado los resultados de farmacocinética, eficacia y seguridad de los estudios pediátricos presentados en congresos y publicados en revistas biomédicas (Embase y Pubmed). Se ha elaborado un método de evaluación objetiva y estructurada para priorizar el momento y los esquemas terapéuticos de inicio. La fuerza de cada recomendación (A,B,C) y la gradación de la evidencia que la sustenta (I,II,III) se basan en los criterios de la IDSA.

Resultados: La decisión de inicio del TAR debe ser individualizada y discutida con la familia, con información del riesgo de progresión según edad, CD4 y carga viral, de las complicaciones asociadas al TAR y de la dificultad de una adherencia permanente. Existe una tendencia para un inicio del TAR más precoz y continuación con pautas simplificadas y de menor toxicidad. El objetivo del TAR es la máxima y más duradera supresión de la replicación viral. El TAR con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección en la infección por VIH. Está indicada una prueba de resistencias genotípicas antes del inicio del TAR. Se recomienda iniciar el TAR siempre en los menores de 12 meses, y en los pacientes sintomáticos (categoría C y la mayoría B). En los pacientes asintomáticos (categoría N) o en categoría A, mayores de 1 año el inicio del TAR se basará en el porcentaje de CD4 y en la cifra absoluta de CD4: 1) Entre 1 y 5 años si el porcentaje de CD4 está por debajo del 25%, o en valor absoluto si menos de 1000 CD4 entre 1 y 3 años o menos de 750 CD4 entre 3 y 5 años; 2) En mayores de 5 años si el recuento absoluto es inferior a 500 células/mm³. En el niño en categorías N o A, y CD4 por encima de estos umbrales, se considerará el inicio del TAR si la carga viral plasmática es superior a 100.000 copias/ml. En pacientes con comorbilidades asociadas como tuberculosis, hepatitis crónica por virus B o C, se considerará un inicio del TAR más precoz. El esquema terapéutico debe incluir la combinación de 2 inhibidores de retrotranscriptasa análogos de nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de retrotranscriptasa no análogo de nucleósidos (ITINN) o a un inhibidor de la proteasa (IP). En menores de 3 años, se considera de elección la combinación de 2 ITIAN y lopinavir/ritonavir. En mayores de 3 años se recomienda iniciar el TAR con 2 ITIAN y 1 IP potenciado, o bien 2 ITIAN y efavirenz. Si es el paciente es HLA B5701 negativo, abacavir se considera el ITIAN de elección en menores de 12 años, asociado a lamivudina o emtricitabina.

En mayores de esta edad, también puede considerarse tenofovir, idealmente coformulado. En menores de 6 años el IP de elección es lopinavir/ritonavir, y en mayores de esta edad también atazanavir/ritonavir. En niños mayores de 12 años, se incluye asimismo darunavir/ritonavir en pautas una vez al día. Se debe realizar una monitorización regular de adherencia y toxicidad con equipos multidisciplinares. Las opciones terapéuticas en caso de fracaso del TAR son limitadas, por selección de resistencias cruzadas, pero actualmente se puede conseguir el objetivo de un control completo de la replicación viral. Se debe identificar la causa del fracaso e intentar corregirla. En caso de fracaso virológico con buena adherencia está indicado un cambio terapéutico, basado en la historia antirretroviral previa y una prueba de resistencias genotípicas, con al menos dos fármacos nuevos activos.

Conclusiones: En pediatría existe un mayor nivel de evidencia respecto a la farmacocinética, eficacia y seguridad de los antirretrovirales así como del beneficio del TAR en la evolución de la enfermedad, lo que ha conducido a una un inicio más precoz del TAR con terapias más individualizadas.

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral. Niños. VIH. Sida. PNS. Recomendaciones.

2.- Introducción:

El tratamiento antirretroviral combinado (TAR) ha reducido la morbilidad y mortalidad de la infección VIH en adultos y niños infectados, aumentando su supervivencia¹⁻⁸. El TAR, tiene la capacidad de preservar o restaurar el sistema inmunológico de los pacientes infectados, no obstante es incapaz de erradicar el virus⁹. Esta limitación determina que tanto los adultos, como los niños infectados deban mantener el tratamiento de forma indefinida. Los efectos secundarios y la toxicidad asociada a los fármacos antirretrovirales (FAR)¹⁰, constituyen la otra limitación del TAR.

Los niños infectados por el VIH tienen una historia natural de la enfermedad, respuesta inmunológica y evolución de la carga viral diferentes a las del adulto¹¹⁻¹⁴. Por tanto, algunos de los eventos de progresión considerados en adultos con infección VIH, no son extrapolables a la edad pediátrica, siendo necesario tener siempre en cuenta la edad en la valoración del riesgo de progresión en un paciente determinado¹⁵.

Por otro lado la farmacocinética de los FAR es distinta en los niños, pudiendo modificarse a lo largo de las distintas etapas del desarrollo. Los menores requieren de preparaciones específicas, sencillas de administrar y de fácil dosificación. Los mayores obstáculos en el desarrollo y disponibilidad de FAR en pediatría han sido la elaboración de preparados galénicos apropiados y la realización de estudios de

farmacocinética específicos para las diferentes edades. Las dificultades para llevar a cabo ensayos clínicos en menores hacen que la mayoría de pautas sean una adaptación de la experiencia previa en la edad adulta. Muchos de los nuevos FAR no tienen establecidas las dosis pediátricas, no recomendándose por este motivo su uso en niños. No obstante en circunstancias especiales y en ausencia de otras opciones terapéuticas, debido a la gravedad de la enfermedad, los niños pueden precisar de fármacos que no tienen indicación pediátrica. En tal caso debe solicitarse autorización al Centro Sanitario según la indicación actual del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad mediante uso compasivo.

Al igual que en los adultos, las interacciones medicamentosas de los FAR con otros fármacos son frecuentes, disponiéndose de pocos datos en la edad pediátrica.

Los potenciales beneficios inmunológicos y virológicos del TAR deben ponerse en la balanza con relación a los problemas de adherencia, resistencia y toxicidad.

En la actualidad el TAR sigue planteando nuevos retos y dificultades, que requieren un abordaje multidisciplinario, con la colaboración del paciente, sus cuidadores/tutores y los distintos profesionales (pediatras, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, farmacólogos, etc.) con el fin de evitar el fracaso terapéutico. Y, por otro lado el incremento de la supervivencia de los pacientes pediátricos determina que sea necesario planificar y coordinar la transición de los adolescentes controlados hasta ahora en Unidades pediátricas a Unidades de adultos.

Debido a la complejidad creciente en el tratamiento de la infección VIH pediátrica, es aconsejable que pediatras especialistas en el tema, participen directa o indirectamente en el cuidado y la toma de decisiones relacionadas con estos pacientes. Este comité considera primordial que los niños infectados sean tratados en estrecha colaboración con un Centro de referencia especializado en la infección VIH pediátrica.

Desde el año 1997 la SPNS en colaboración con expertos en infección VIH pediátrica (CEVIHP/SEIP/AEP) ha elaborado varios documentos de consenso para el tratamiento antirretroviral (TAR) en adultos y niños, tema que por su enorme trascendencia y rápida evolución requiere revisiones continuas¹⁶⁻¹⁷. Existen excelentes guías sobre el TAR en pacientes pediátricos tanto en Europa como en Estados Unidos¹⁸⁻²⁰.

La información sobre TAR cambia constantemente, por lo que los lectores deberán consultar con regularidad diferentes fuentes y por ello, este documento será revisado y actualizado periódicamente.

Principios Generales.

Tras más de 25 años de historia de la infección VIH, y más de 20 desde la introducción de los primeros fármacos activos frente al VIH, pueden establecerse los siguientes principios, en los se ha basado la edición de esta guía:

- La identificación, previa a la gestación o durante las primeras semanas del embarazo, de las mujeres infectadas por el VIH es fundamental para realizar un tratamiento óptimo de la madre infectada, de su descendencia y prevenir la transmisión vertical del VIH. Todas las mujeres infectadas embarazadas deben ser asesoradas en relación con la necesidad de realizar TAR para la infección o prevención de la transmisión y el posible efecto de los FAR en el feto y recién nacido.
- El mejor medio para determinar la seguridad y eficacia de los TAR en gestantes infectadas y sus recién nacidos y de los lactantes, los niños y los adolescentes infectados son los ensayos clínicos.
- Debe regularizarse la colaboración entre la industria farmacéutica y los gobiernos, para garantizar la disponibilidad de formulaciones pediátricas de los nuevos fármacos al mismo tiempo en que estos estén siendo valorados en adultos.
- Aunque algunos datos sobre la eficacia en niños de los FAR pueden ser extrapolados de los resultados obtenidos en ensayos realizados en adultos; es necesario realizar concomitantemente ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos infectados, con el fin de determinar el efecto del tratamiento incluyendo el crecimiento, el desarrollo, y las manifestaciones neurológicas asociadas al VIH. Sin embargo la ausencia de estos ensayos clínicos no debe impedir, cuando sea necesario el uso de los FAR aprobados, en los niños infectados
- Todos los FAR aprobados para el tratamiento de la infección VIH pueden ser administrados en niños, cuando sea preciso, independientemente de las indicaciones de la ficha técnica.
- Las Guías o directrices de tratamiento y control de los lactantes, niños y adolescentes infectados cambian con rapidez e incrementan día a día su complejidad. Por lo tanto siempre que sea posible el control de los pacientes pediátricos debe estar dirigido o supervisado por un especialista en el tratamiento de niños infectados. En los casos en que ello no sea posible debe consultarse de forma regular a dichos especialistas.
- La atención de los niños infectados y de sus familias precisa de un equipo multidisciplinar compuesto por médicos, enfermeras, trabajadores sociales,

psicólogos, farmacéuticos y especialistas en nutrición.

- La determinación del número de copias de ARN-VIH así como el recuento y porcentaje de linfocitos CD4, resultan al igual que en los adultos, valoraciones fundamentales para monitorizar y modificar el tratamiento en los niños y adolescentes infectados. Por lo tanto los centros asistenciales deberán disponer de estas pruebas.
- La adherencia al TAR desempeña un papel primordial en el grado y duración de la respuesta antiviral. A la hora de prescribir un régimen antirretroviral en un niño o adolescente infectado deberán tenerse en cuenta los siguientes factores, que influyen en el cumplimiento:
 - o La disponibilidad y palatabilidad agradable de las formulaciones pediátricas.
 - o La interferencia del TAR sobre la vida del niño (número de tomas de los fármacos, horario, interacción con otras medicaciones concomitantes, relación con las tomas de alimentos.
 - o La capacidad del niño y/o de su familia para administrar correctamente tratamientos complejos y la disponibilidad de recursos que puedan facilitar el cumplimiento.
 - o Las posibles interacciones farmacológicas.
- En la elección de la combinación de antirretrovirales se deben considerar los factores asociados a una limitación de las opciones terapéuticas futuras, incluyendo la posibilidad de desarrollar resistencia. Los estudios de resistencia son útiles tanto para guiar el TAR inicial como en el cambio tras fracaso, pero require de la interpretación de los resultados por un experto en resistencias.
- En los niños infectados es necesario monitorizar el desarrollo tanto somático como neuropsicológico. El deterioro del desarrollo somático o neurológico son manifestaciones específicas de la infección por el VIH en el niño. El soporte nutricional de los niños infectados mejora la función inmunológica, la calidad de vida y la actividad biológica de los FAR.
- El TAR se basa en combinaciones de al menos tres fármacos.
- La toxicidad de los FAR a corto, medio y largo plazo es un factor limitante que ha de ser especialmente tenido en cuenta en los niños y adolescentes infectados que reciben TAR.
- Hay diversas pautas de TAR que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de factores como tolerabilidad y seguridad, adherencia,

tratamientos previos, resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y coste, así como las preferencias del médico o paciente.

- Todos los niños infectados menores de un año de edad iniciarán TAR independientemente de su situación clínica, inmunológica y virológica. En pacientes asintomáticos la recomendación de iniciar el TAR cuando la cifra de CD4 desciende por debajo de un determinado dintel no exactamente determinado y que va cambiando según las evidencias, se debe fundamentalmente al riesgo de los efectos secundarios, a las dificultades de adherencia y a la posibilidad de desarrollo de resistencias.

Justificación, objetivo y alcance

El tratamiento antirretroviral (TAR) evoluciona de forma muy rápida exigiendo a los profesionales la realización de revisiones continuas de todos los aspectos relacionados con las recomendaciones sobre el mismo. En el caso de los niños, la historia natural de la enfermedad, la respuesta inmunológica y virológica, la evolución, la farmacocinética de los fármacos antirretrovirales (FARV), la dosificación y la presentación de los mismos, son diferentes a la de los adultos, por lo que es necesario tener siempre en cuenta la edad en la valoración del riesgo de progresión en un paciente con infección por el VIH. Desde que se editaron las primeras “Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en niños” en marzo del 2008 (http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/guiasAntirretroviral_ninosAdolescentes2008.pdf), se ha trabajado conjuntamente con las diferentes sociedades científicas pediátricas con el objeto de actualizar estas recomendaciones y con el compromiso de revisarlas con periodicidad anual, publicandolas en las páginas web de dichas Sociedades científicas y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).

El objetivo de estas recomendaciones es dar a conocer a los profesionales que tratan a niños con infección por el VIH y a la comunidad científica la evidencia actual disponible sobre las bases y modos de actuación respecto al TAR en el niño infectado por VIH, para que puedan ajustar sus actuaciones terapéuticas. Para todos aquellos aspectos tanto de tratamiento como de prevención que estén recogidos en otros documentos elaborados en colaboración con las sociedades científicas participantes en este documento, el lector será remitido a sus respectivas páginas/citas.

Metodología.

Debido a la complejidad creciente en el tratamiento de la infección VIH pediátrica, el Panel lo integran clínicos expertos en la atención de estos niños y en el uso del TAR.

Estos profesionales han sido seleccionados por las diferentes sociedades científicas participantes y han aceptado participar voluntariamente. Cada miembro del Panel ha emitido una declaración de conflicto de intereses. Los componentes del Panel se han dividido en grupos formados por redactores y consultores para actualizar cada capítulo. Tres miembros del panel actúan como coordinadores.

Para la elaboración de estas guías cada redactor ha revisado los datos científicos y trabajos pediátricos publicados o comunicados en los últimos 5 años, así como aquellos más antiguos que por su relevancia sean imprescindibles consultar. Se analizaron tanto resultados de ensayos clínicos finalizados, como estudios de metanálisis, guías pediátricas de tratamiento de VIH en la red, revisiones de series pediátricas y estudios de cohortes. Se utilizaron las bases de datos: Medscape Medline Search, Entrez-Pub-Med, Grateful Med V26.3, Med Web Plus Subjects, empleado palabras de búsqueda (español e inglés): niños, adolescentes, VIH, sida, antirretrovirales, guías, CD4, carga viral. La fecha de búsqueda ha sido hasta octubre-noviembre de 2011. Con esta recopilación el redactor realiza su capítulo y somete sus aportaciones a los consultores consensuando las aportaciones. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento. El documento se consensúa en una reunión (presencial o audioconferencia) de todo el panel. Si con posterioridad se publicara información considerada por los miembros del panel como relevante se incluiría. Tras ello, el documento se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales, los pacientes o los que estén interesados puedan sugerir cambios o matices que el Panel *a posteriori*, puede aceptar o no.

En este documento la fuerza de la recomendación y la gradación de las pruebas que la sustentan se ha basado en las recomendaciones de elaboración de guías basadas en la evidencia, con adaptación del modelo sugerido por la IDSA (Infectious Disease Society of America)²² y empleado en la elaboración de otras guías de TAR en pediatría. La asignación de los grados de evidencia de las recomendaciones se ha clasificado en 3 grupos para la fuerza de la recomendación (A: Buena; B: Moderada; C: Pobre) y según la calidad de la Evidencia (I: Existencia de

buenos estudios aleatorizados controlados; II: Otros estudios publicados; III: Opinión de expertos)

Bibliografía:

1. Gortmaker S, Hughes M, Oyomopito R, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. Impact of introduction of protease inhibitor therapy on reductions in mortality among children and youth infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1 522-8.
2. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*. 2006;296(3):292-300.
3. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(7):635-641.
4. Gibb DM, Duong T, Tookey PA, et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ*. 2003;327(7422):1019.
5. McConnell MS, Byers RH, Frederick T, et al. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(4):488-494.
6. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):918-924.
7. Resino S, Bellón JM, Resino R, Navarro ML, Ramos JT, De José MI, et al. Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effect on survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2004;38:1605-12.
8. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV out-patients study investigator. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
9. Saitoh A, Hsia K, Fenton T, Powell CA, Christopherson C, Fletcher CV, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *J Infect Dis*. 2002;185:1409-16.

10. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 77-84.
11. Fallon J, Eddy J, Wiener, Pizzo PA. Human immunodeficiency virus infection in children. *J Pediatr* 1989; 114:1-39.
12. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337:253-260
13. Wilfert CM, Wilson C, Luzuriaga K, Epstein L. Pathogenesis of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 170:286-292.
14. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory test on the bimodal progression of the disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:630-635.
15. Dunn D. HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy; a meta-analysis. *Lancet* 2003;362; 1605-11.
16. Tratamiento con antirretrovirales en el niño infectado por el VIH. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. 2ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo 1997; 11:1-12.
17. Colaborativo Español de infección VIH Pediátrica. Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños. Actualización 2003. *An Esp Pediatr* 2004; 60: 262-8.
18. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). www.msssi.es Acceso Marzo 2008.
19. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Disponible en <http://www.hivatis.org> . Acceso en agosto de 2011.
20. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos JT, Gibb D, on behalf of the PENTA steering committee. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children. *HIV Medicine* 2004; 5 (supl 2) 61-86.
21. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. www.msssi.es Acceso Enero 2012
22. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32: 851-854.

3.-CONSIDERACIONES y PECULIARIDADES DE LOS NIÑOS

Historia natural de la infección VIH

La infección VIH tiene, en la edad pediátrica, particularidades propias¹⁻⁴. La mayoría de niños se infectan por transmisión vertical, en una etapa de pleno desarrollo y diferenciación celular. El VIH condiciona un grave trastorno de la inmunidad, que se manifiesta clínicamente por infecciones graves y/o recurrentes y una mayor predisposición para el desarrollo de algunas neoplasias. En el niño además parte de las manifestaciones clínicas son resultado del efecto citopático directo del virus en el organismo.

La progresión de la enfermedad, en ausencia de tratamiento, es más rápida en niños infectados por transmisión vertical, que en adultos, adolescentes e incluso que en niños infectados por otras vías (transmisión sexual o parenteral)⁵⁻¹⁰.

Puesto que la mayoría de los niños adquieren la infección en las últimas semanas del embarazo o en el momento del parto, son asintomáticos al nacer. Los recién nacidos con sintomatología sugestiva de infección VIH (adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia) tienen un elevado riesgo (40%) de progresar a sida antes del año¹¹. El periodo de incubación de la infección VIH por transmisión vertical se sitúa como media entre 4-5 meses (mediana 5 meses). La sintomatología clínica, es inespecífica e incluye, entre otras manifestaciones: las linfadenopatías (en especial axilares e inguinales), la candidiasis oral, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la dermatitis o eccema seborreico¹²⁻¹⁶. A estas manifestaciones se asocian con frecuencia una escasa ganancia de peso o detención del crecimiento¹⁷.

Entre el 15 y el 25% de los niños con infección VIH por transmisión vertical presentan una forma de enfermedad con peor pronóstico y progresión más rápida, caracterizada por infecciones bacterianas graves (sepsis, neumonías, abscesos, meningitis) así como enfermedades diagnósticas de sida (infecciones oportunistas, encefalopatía asociada al VIH), antes de cumplir los 12 meses de vida, con una supervivencia inferior a 2 años^{7,16}. La edad media de progresión a sida en pacientes con infección VIH por transmisión vertical es de 4 a 6 años, en contraposición a los 9,8-15 años de los adultos. El riesgo de progresar a sida, es especialmente alto durante el primer año de vida (10-30 %) y disminuye a partir de entonces al 2-3 % anual. En estudios de cohortes, prospectivos, de pacientes pediátricos con infección VIH por transmisión vertical que no habían recibido TAR, realizados tanto en USA como en Europa, entre un 20 y un 36% de los pacientes desarrollaron sida entre el primer y segundo año, y entre el 36 y el 50%, entre los 4-6 años⁷⁻¹⁰. A pesar de que no

todos los pacientes presentan criterios clínicos de sida, la mayoría de los niños, entre el 69 y el 96% del total según las series, presentan síntomas o signos asociados a la infección VIH durante el primer año¹¹⁻¹⁹.

En ausencia de tratamiento la mortalidad asociada al VIH es elevada durante el primer año (6-16%), decreciendo un 3,5% anual hasta los 7 años, para incrementarse de nuevo a partir de esta edad. La supervivencia mediana de los pacientes pediátricos que no recibieron tratamiento se sitúa entre los 7,1 y los 8 años²⁰⁻²².

Los Centros para el control de las Enfermedades (CDC), establecieron en el año 1994 un sistema de clasificación de la enfermedad VIH para los menores de 13 años, que tiene en cuenta tanto la situación clínica como inmunológica de los niños (Anexo I)²³. La clasificación, incluye también los criterios necesarios para el diagnóstico de la infección. Los CDC definen 4 categorías clínicas mutuamente excluyentes: N (para pacientes asintomáticos o con una única manifestación de las consideradas en el siguiente estadio), A para definir a los pacientes con sintomatología leve, que incluye la mayoría de manifestaciones inespecíficas de la infección VIH, B sintomatología moderada y por último C, que define los pacientes con formas más graves de enfermedad o criterios diagnósticos de sida, a excepción de la Neumonía intersticial linfocitaria (NIL). Los pacientes suelen progresar de una categoría a otra de forma escalonada, aún cuando algunos de ellos pueden pasar directamente de categoría N o A a la C. Esta misma clasificación tiene en cuenta la situación inmunológica y para ello establece en función de la edad (<1 año, de 1-5 años y 6-12 años), y el porcentaje y/o número absoluto de linfocitos CD4, tres categorías: 1 (para los niños sin alteraciones del porcentaje o recuento de CD4), 2 con inmunodeficiencia moderada y 3 que incluye aquellos pacientes con recuentos y/o porcentajes más bajos de CD4. Por lo tanto los pacientes se clasificaran utilizando la letra que defina su situación clínica y el número que determine su situación inmunológica: N1, N2, N3, A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3. En términos generales, los niños presentan antes de los 12 meses sintomatología propia del estadio A y a partir del segundo año progresan con manifestaciones clínicas definidas en la categoría B, donde por término medio en ausencia de tratamiento los niños se mantienen durante 5 años. Los pacientes con formas más graves de enfermedad, en ausencia de tratamiento (Categoría C) tienen una supervivencia media de 34 meses, situándose la mediana de supervivencia en esta categoría en 2 años²⁴. Los niños con varias manifestaciones clínicas a lo largo de su vida, serán incluidos dentro de la categoría clínica que contemple la manifestación más grave y del estadio inmunológico correspondiente al recuento y/o porcentaje (siempre confirmado) menor de linfocitos CD4. En la actualidad aún cuando los pacientes presenten una regresión de su sintomatología y una normalización del

recuento de sus CD4, no modifican el estadio clínico-inmunológico más grave en el que fueron clasificados, sin embargo puede aclararse cual sería su estadio actual.

Se han establecido varios factores pronósticos relacionados con la clínica: la infección prenatal, el bajo peso al nacer, la enfermedad avanzada en la madre, el inicio precoz de la sintomatología, las infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis jiroveci*), la presencia de clínica neurológica asociada al VIH (encefalopatía por el VIH) y la anemia grave, han demostrado ser marcadores pronósticos que han sido correlacionados en algunas de estas situaciones con la carga viral o los linfocitos CD4²⁵⁻²⁸.

En niños de más de 3 años, se debe valorar el peso, la talla y el estado nutricional, puesto que el enlentecimiento, retraso o parada del desarrollo ponderoestatural es una manifestación frecuente en los pacientes pediátricos que se asocia a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y supone por ello una de las indicaciones de iniciar tratamiento^{17,29}.

En resumen la infección VIH en los niños es una infección sintomática. Sólo el 6-15% de los menores de 5 años y el 2,5% de los menores de 10 años de los infectados por transmisión vertical no presentan clínica ni alteración de la inmunidad antes de los 5 años y 10 años respectivamente³⁰. Las manifestaciones clínicas en niños mayores tienen un menor valor predictivo para determinar la evolución de la enfermedad VIH, que el recuento-porcentaje de linfocitos CD4²⁸ o la carga viral³¹⁻³³, no obstante son de fácil y rápida obtención, por lo que siempre deben ser tenidas en cuenta. Las recomendaciones de la OMS para países de recursos limitados están basadas fundamentalmente en criterios clínicos³⁴.

Recomendación:

- **Debe clasificarse/estadiarse clínica e inmunologicamente a todos los pacientes pediátricos con infección VIH (Anexo I), ya que la intervención terapéutica deberá fundamentarse en ella (A-II).**

Bibliografía:

1. Fallon J, Eddy J, Wiener, Pizzo PA. Human immunodeficiency virus infection in children. J Pediatr 1989; 114:1-39.

2. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337:253-260
3. Wilfert CM, Wilson C, Luzuriaga K, Epstein L. Pathogenesis of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 170:286-292.
4. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory test on the bimodal progression of the disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:630-635.
5. Krasinski K, Borkowsky W, Holzman RS. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:206-220.
6. Italian Multicenter Study. Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. *Lancet* 1988; 2:1043-1045.
7. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *AJDC* 1990; 114:1210-1215.
8. De Martino M, Tovo P, Galli L, et al. Prognostic significance of immunologic changes in 675 patients infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1991; 119:702-709.
9. Frederick T, Mascola I, Eller A, O'Neil L, Byers B. Progression of human immunodeficiency virus disease among infants and children infected perinatally with human immunodeficiency virus or through neonatal blood transfusion. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1091-92.
10. Shacker TW, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiological features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-264.
11. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP et al for the French Pediatric HIV infection study group. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV disease. *JAMA* 1996;275:606-610.
12. Newell ML, Peckham C, Dunn D, Ades T, Giaquinto C. Natural history of vertically acquired immunodeficiency virus-1 infection: The European Collaborative Study. *Pediatrics* 1994; 94:815-819.
13. Blanche S. HIV in infants and children: transmission and progression. *HIV advances in research and therapy* 1994; 4, 3:9-13.
14. Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M, Giaquinto C et al (Italian register for HIV infection in Children). Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS* 1995;9:455-461.

15. Italian register for HIV-1 infection in children features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer 5 years. *Lancet* 1994; 343:191-195.
16. Barnhart HI, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L et al. Natural history of human Immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the pediatric spectrum disease project. *Pediatrics* 1996;97: 710-716.
17. McKinney RE Jr, Wilfert C. Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group, protocol 043 Study group. *J Pediatr* 1994; (125)728-733.
18. Newell ML, Peckham C, Dunn D, Ades T, Giaquinto C. Natural history of vertically acquired immunodeficiency virus-1 infection: The European Collaborative Study. *Pediatrics* 1994; 94:815-819.
19. Forsyth BW, Andiman WA and O'Connor T. Development of a prognosis-based clinical staging system for infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;126:648-55.
20. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al. Survival in childrens with perinatally acquired immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321:1791-1796.
21. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV infection. *Lancet* 1992; 339:1249-1253.
22. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1: the French Pediatric HIV infection study group and the European Collaborative study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum retrovirol* 1997;14:442-50.
23. Centers for Disease Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 RR 12:1-10.
24. De Martino M, Zappa M, Galli L, et al: Does the classification system fit disease progresión in perinatal human immunodeficiency virus infection? *Acta Paediatr* 1996;85:724-727.
25. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, et al. Relation of the course of HIV infection in children to the seretity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994; 330:308-312.
26. Novelli VM. Assessing prognosis in infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;129:623-5.
27. Pizzo PA, Wilfert C and the Pediatric AIDS Siena Workshop (June 4-6 1993). Markers and Determinants of Disease Progression in Children with HIV Infection. *J Acquir Immune Syndr* 1995; 8:30-44.

28. Dunn D. HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy; a meta-analysis. *Lancet* 2003;362; 1605-11.
29. Pollack H, Glasberg H, Lee R, et al, Impaired early growth of infants perinatally infected with human immunodeficiency virus: correlation with viral load. *J Pediatr* 1997;915-922.
30. Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, Blanche S, Briand N, Rouzioux C, Warszawski J. Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the French perinatal cohort (EPF/ANRS CO10). *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 15;51(2):214-24.
31. Pediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA). HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. *AIDS* 1998; 12: F1-F.
32. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd, Bethel J, Rich K, Pahwa S, 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. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.
33. Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, Sánchez-Ramón S, Muñoz-Fernández MA. Predictiv markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000; 47: 509-15.
34. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. Revision 2010.

4.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL NIÑO.

La infección por VIH es asintomática o cursa con sintomatología inespecífica durante los 2-3 primeros meses de vida por lo que el diagnóstico precoz de la infección VIH debe basarse en pruebas de laboratorio. El diagnóstico de la infección por VIH en niños infectados por transmisión vertical menores de 18 meses, requiere el uso de pruebas virológicas que detecten directamente el virus, su genoma (por reacción de cadena de la polimerasa, PCR) o sus proteínas, ya que los anticuerpos específicos

frente al VIH (Ig G) transferidos por vía transplacentaria por su madre pueden interferir la interpretación de las pruebas serológicas¹⁻³.

Una prueba virológica positiva sugiere infección por el VIH, aún cuando para asegurar el diagnóstico es preciso confirmar en una nueva muestra de sangre del paciente la presencia del genoma del virus. La sensibilidad y especificidad de las pruebas virológicas es elevada, a pesar de ello la relevancia del resultado justifica que deban ser descartados los falsos positivos en las pruebas de detección de ARN o ADN del VIH por PCR en una muestra de sangre del mismo paciente separada en el tiempo del mismo paciente. Una vez confirmado el diagnóstico de infección, se recomienda realizar pruebas de resistencia genotípica o fenotípica para evaluar la susceptibilidad a los distintos FAR.

La prueba de detección del ADN del VIH por PCR detecta el ADN viral específico integrado en el núcleo de las células mononucleares de sangre periférica. La sensibilidad de una prueba aislada realizada antes de las primeras 48 horas de vida es menor del 40% y ésta se incrementa hasta más de 90% entre los 2 y 4 meses de edad. La prueba de detección del ARN del VIH por PCR o carga viral, detecta el ARN viral extracelular en plasma, tiene una sensibilidad igual o superior a la determinación del ADN para el diagnóstico temprano de infección VIH en lactantes expuestos. Se ha demostrado una sensibilidad entre el 25 y 40% durante las primeras semanas de vida que se incrementa hasta el 90-100% entre el 2º y 3º mes de edad. Ambas pruebas tienen también una especificidad comparable, si bien la detección de niveles bajos de ARN del VIH o carga viral (< 5.000 copias/mL) debe ser confirmada en una segunda extracción o muestra antes de ser considerada para el diagnóstico de la infección VIH en un lactante expuesto. Existen en el mercado pruebas virológicas con determinación cualitativa del ARN del VIH, que deben ser consideradas una prueba alternativa para el diagnóstico. En la práctica clínica se utilizan las técnicas que cuantifican el ARN-VIH, dado que nos dan una medida de la carga viral plasmática (CVp), esencial para monitorizar la respuesta al tratamiento. La detección del ADN del VIH por PCR se mantiene positiva en lactantes que reciben TAR. La sensibilidad diagnóstica de las pruebas virológicas aumenta rápidamente a la edad de 2 semanas, lo que nos permite obtener un diagnóstico precoz de la infección, discontinuar la profilaxis del neonato e iniciar la valoración previa al inicio de TAR que disminuirá significativamente la morbilidad.

La sensibilidad de las pruebas que detectan presencia de ARN del VIH plasmático (carga viral plasmática CVp)⁴⁻⁶ puede afectarse durante las primeras 4 semanas, tanto por el TAR materno como por la profilaxis post-natal de la transmisión vertical del VIH⁴⁻⁶. En un estudio de la cohorte francesa hasta el 11% de los lactantes expuestos al VIH

y al TAR infectados tuvieron una determinación negativa de ARN-VIH a las 4 semanas, no obstante la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas es del 100% a los 3 meses de vida⁷. Aunque los FAR teóricamente pueden afectar al valor predictivo de las pruebas virológicas de VIH en neonatos, el empleo de profilaxis con zidovudina prenatal, intraparto y neonatal no retrasó la detección de VIH en cultivo en los lactantes del estudio PACTG 076 y no disminuyó la sensibilidad ni el valor predictivo de muchas de las pruebas virológicas⁸.

Las pruebas virológicas que determinan ARN del VIH tienen, sin embargo, la ventaja de poder detectar el genoma de subtipos de VIH no-B, la sensibilidad de las pruebas disponibles en la actualidad ha aumentado siendo capaces de cuantificar la mayoría de subtipos de VIH no-B⁹, no obstante pueden no detectar o cuantificar adecuadamente algunos subtipos no-B del VIH, en particular los del grupo O poco comunes. Cuando se sospecha una exposición perinatal a un subtipo no-B en lactantes con una determinación negativa del ADN del VIH por PCR, debe indicarse repetir la prueba empleando una de las nuevas pruebas de ARN más sensibles para la detección de subtipos no-B del VIH (p.e., Amplicor HIV-1 Monitor 1.5 [Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA], NucliSens HIV-1 QT [bioMérieux, Inc., Durham, NC], Versant Quantiplex HIV RNA 3.0 [branched DNA/bDNA] [Bayer Corporation, Tarrytown, NY], AmpliPrep/ TaqMan HIV-1 Test [Roche Diagnostics, Indianapolis, IN], Real Time HIV-1 Assay [Abbott Molecular Incorporated, Des Plaines, IL], y APTIMA HIV-1 RNA Qualitative Assay [Gen-Probe Incorporated San Diego, CA]).

Se recomienda utilizar las pruebas de detección del ADN-VIH por PCR en la primera determinación y en los controles posteriores las pruebas que identifican el ARN-VIH por PCR, ello permite la confirmación de la infección, detectar con mayor sensibilidad infecciones por VIH del subtipo no-B y obtener una medida de la carga viral basal.

Otras pruebas virológicas que han demostrado ser útiles en el diagnóstico de la infección VIH por transmisión vertical son el cultivo viral y el co-cultivo viral del VIH, con una sensibilidad equivalente a la PCR, aún cuando por la demora de los resultados (2-4 semanas) y la necesidad de infraestructura del laboratorio (cultivo viral) han quedado desplazados en la actualidad por las técnicas de biología molecular. La detección del antígeno p24, tiene una sensibilidad y especificidad bajas durante los primeros meses de vida, no siendo útil en el diagnóstico.

En el seguimiento de los recién nacidos y lactantes expuestos al VIH, se recomienda seguir el siguiente esquema, tal y como esta establecido en la Guía de profilaxis de la transmisión vertical de la SPNS (www.msssi.es) y se resume en la

Tabla I. Se utilizarán las pruebas virológicas y/o serológicas en función de la edad del lactante expuesto al VIH.

Tabla I .Diagnóstico de la infección VIH en los <18 meses

Edad	Actuación	Comentarios
0-48 horas	Iniciar profilaxis antirretroviral Solicitar PCR ARN/ADN VIH en las primeras 48h.	Si negativa repetir 15-21 días de vida. Si positiva , repetir en otra muestra para confirmar infección intraútero y descartar falso positivo
15-21 días	Solicitar PCR ARN/ADN VIH (opcional si riesgo bajo de infección)	Si negativa repetir a 4- 6 semanas de vida.Solicitar en caso de riesgo de TV .Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
4 -6 semanas	Solicitar PCR ARN/ADN VIH .Stop profilaxis a las 4s de vida	Si negativa repetir a los 4 meses de vida. Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
≥4 meses	Solicitar PCR ARN/ADN VIH	Si negativa: Infección prácticamente descartada Si positiva , repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
12–18 meses	ELISA	Comprobar desaparición de anticuerpos para VIH

La realización de una prueba virológica al nacimiento está indicada en casos de riesgo elevado de infección VIH por transmisión vertical (embarazos no controlados de madres VIH, madres que no han recibido TAR o con cargas virales > 1.000 copias/mL en la proximidad del parto) o cuando no se puede asegurar un adecuado seguimiento del lactante. Hasta un 30%–40% de los neonatos infectados pueden ser identificados en las primeras 48 horas de vida (infección pre-natal)¹⁰ . Las muestras de sangre de cordón no son válidas por el riesgo potencial de contaminación con sangre materna. Se estima que los neonatos infectados que tienen una prueba virológica positiva antes de o a las 48 horas de edad tienen una infección pre-natal (intraútero) y aquellos con una prueba virológica negativa en la primera semana y posteriormente positiva tienen una infección tardía, perinatal (p.e. intraparto) o post-natal (lactancia materna). El valor predictivo que este hallazgo tiene en la progresión de la enfermedad es limitado, y de escaso interés en la actualidad dada la recomendación de TAR a todos los lactantes menores de 12 meses.

El diagnóstico o la exclusión de la infección por el VIH en el lactante son los objetivos principales del estudio de transmisión vertical.

La infección VIH por transmisión vertical en un lactante expuesto, que no realiza lactancia materna, puede descartarse con seguridad si se dispone de al menos 2 pruebas de determinación del genoma negativas, y ninguna previa positiva, realizadas una de ellas después de las 4 semanas y otra después de los 4 meses de vida; o bien cuando se confirma la negativización de la serología del VIH después de los 6 meses

de vida en lactantes con pruebas virológicas negativas. Sin embargo la infección VIH por transmisión vertical puede considerarse presumiblemente excluida en niños no amamantados cuando se dispone de dos o más pruebas virológicas negativas, al menos una de ellas a los 14 días o más de edad y otra a las 4 o más semanas de edad; o una negativa a las 8 o más semanas de edad; o una prueba serológica negativa a los 6 o más meses de edad¹¹.

La mayoría de expertos confirman la exclusión de la infección, en lactantes con pruebas virológicas previamente negativas, mediante la realización de pruebas serológicas entre los 12 y 18 meses de edad que constaten la desaparición de los anticuerpos frente a VIH. Excepcionalmente, algunos lactantes expuestos a VIH, no amamantados, sin otra vía de transmisión conocida y sin evidencias clínicas o pruebas virológicas de infección por VIH pueden tener anticuerpos residuales a los 18 meses de edad. En estos casos se deben repetir las pruebas serológicas ya que pueden tratarse de seroreversores tardíos que mantienen la detectabilidad incluso hasta los 24 meses de edad. Esta situación puede obligar a repetir las pruebas virológicas, actitud que se sostiene en los casos documentados de diagnóstico postnatal tardío a pesar de tener pruebas virológicas previas negativas a los 6 meses de edad así como de falsos negativos de las pruebas de detección de ADN-VIH por PCR en lactantes infectados por VIH de subtipo no-B¹².

En los niños de 18 o más meses de edad, se pueden emplear pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por el VIH. Una prueba serológica positiva con un test confirmatorio Western blot (o IFA) confirma la infección a excepción de infrecuentes seroreversores tardíos.

Recomendaciones

- **Para el diagnóstico de la infección por el VIH en lactantes menores de 18 meses de edad se deben emplear pruebas virológicas (A-II) (la persistencia de anticuerpos transplacentarios maternos frente a VIH puede interferir las pruebas serológicas).**
- **Se recomienda para diagnosticar/descartar la infección VIH en lactantes expuestos realizar pruebas virológicas a los 14-21 días, entre el 1er y 2º mes, y entre los 4 y 6 meses de edad (A-II).**
- **La realización de una prueba virológica al nacimiento está indicada en casos de riesgo elevado de infección VIH o cuando no puede asegurar un adecuado**

seguimiento del lactante (B-III).

- **Las pruebas virológicas de elección son las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de ARN (CVp) y ADN del VIH (AII).**
- **En los niños de 18 o más meses de edad, se pueden emplear pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por el VIH (A-II).**
- **La confirmación de la infección por VIH debe sustentarse en la obtención de resultados positivos en dos pruebas virológicas realizadas en sendas muestras de sangre diferentes independientemente de la edad del lactante (A-I).**
- **La exclusión de la infección VIH es definitiva, en niños no amamantados, cuando se dispone de dos o más pruebas virológicas negativas, al menos una de ellas al mes o más de edad y otra a los 4 o más meses de edad (A-II).**
- **Algunos expertos confirman la exclusión de la infección, en lactantes con pruebas virológicas previamente negativas, mediante la realización de pruebas serológicas entre los 12 y 18 meses de edad (B-III).**

Bibliografía

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp1-268. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Accessed (Febrero 2012) [pag 12-17].
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health *and* Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp 1-207. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>. Accessed (Febrero 2012) [pag 150-153].
3. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Marzo 2008.

4. Donovan M, Palumbo P. Diagnosis of HIV: Challenges and Strategies for HIV Prevention and Detection Among Pregnant Women and Their Infants. *Clin Perinatol* 37(2010) 751-763.
5. Havens PL, Mofenson LM and the Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics* 2009;123;175-187.
6. Schwarzwald H. Diagnostic testing for HIV infection in infants and children younger than 18 months. Uptodate. 19.2. May 2011.
7. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N, Floch C, Heller-Roussin B, Lachassinne E, Mazy F, Warszawski J, Rouzioux C; Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hepatites virales French Perinatal Cohort. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012 Jan;160(1):60-6.e1. Epub 2011 Aug 24.
8. Read JS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics*. 2007;120(6):e1547-1562.
9. Swanson P, de Mendoza C, Joshi Y, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genetic diversity on performance of four commercial viral load assays: LCx HIV RNA Quantitative, AMPLICOR HIV-1 MONITOR v1.5, VERSANT HIV-1 RNA 3.0, and NucliSens HIV-1 QT. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3860-3868.
10. Havens PL, Mofenson LM. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics*. 2009;123(1):175-187.
11. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-11):1-166.
12. Frange P, Burgard M, Lachassinne E, et al. Late postnatal HIV infection in children born to HIV-1-infected mothers in a high-income country. *AIDS*. 2010;24(11):1771-1776.

5.- MONITORIZACIÓN PRE-TRATAMIENTO Y ESTUDIO BASAL:

Antes de iniciar el TAR en un niño infectado por VIH, es necesaria una valoración completa del paciente, que debe incluir las investigaciones clínicas y de laboratorio basales, y requiere de la intervención de un equipo multidisciplinar que asegure la cobertura del menor a todos los niveles incluyendo el ámbito psicosocial.

5.1.- Investigaciones basales.

Ante un diagnóstico reciente de un niño infectado por VIH debemos realizar una evaluación clínica global (Tabla II) y analítica (Tabla III). Además de los exámenes complementarios generales, debemos individualizar el estudio clínico-analítico según la historia de salud, procedencia y presentación clínica del paciente de nuevo diagnóstico¹. Con los datos obtenidos de anamnesis, exploración y pruebas complementarias iniciales tendremos una visión integral del niño que nos permitirá el estadiaje de la infección, la planificación del tratamiento antiviral y/o profiláctico y la necesidad de intervención más o menos precoz de otros miembros del equipo multidisciplinar responsable (nutricionistas, psicólogos, trabajadores sociales, etc.). En este sentido, existen guías para determinar el estadio clínico-inmunológico² y calcular el riesgo de progresión de la enfermedad (sida) y muerte³ que ayudarán a la toma de decisiones terapéuticas, fundamentalmente a la decisión final de iniciar el TAR.

Tabla II. Historia clínica

Historia	Parámetros
Antecedentes perinatales	- Duración de gestación - Abuso de drogas durante la gestación - Infecciones en la gestación: hepatitis, tuberculosis, sífilis... - Tipo de parto, tiempo de bolsa rota - Peso de nacimiento. Lactancia materna y duración - Incidencias del periodo neonatal (infecciones, síndrome de abstinencia, alteraciones neurológicas...)
Antecedentes personales	- Historia infecciosa: muguet, infecciones ORL/respiratorias de repetición, diarrea crónica, adenitis/adenomegalias, enfermedades exantemáticas de la infancia de presentación atípica, infecciones graves, exposición TBC - Fallo de medro - Transfusiones de hemoderivados - Adicciones tóxicas - Actividad sexual - Calendario vacunal

	- Desarrollo psicomotor y neurocognitivo
Antecedentes socio-familiares	- Estructura y dinámica familiar - Representantes legales actuales - Cuidadores previos - Convivientes domésticos - Patologías familiares: - Infección VIH y grado de cumplimiento terapéutico - Adicciones paternas y maternas
Antecedentes farmacológicos	- Exposición previa a fármacos antirretrovirales: - Gestación, perinatal, neonatal - Tratamientos recibidos en país de origen (los niños inmigrantes con infección por VIH pueden tomar combinaciones farmacéuticas no aprobadas en nuestro país. Ej: Triomune© o Stalanev© (estavudina, lamivudina, nevirapina) - Reacciones adversas a fármacos antirretrovirales - Historia de otros fármacos (profilaxis y tratamiento)
Exploración física	- Exploración completa por aparatos (presencia de cicatriz BCG) - Desarrollo pondero-estatural: peso, talla y perímetro craneal en menores de 3 años. Índice nutricional o IMC - Estadío de maduración sexual de Tanner

Tabla III. Exámenes de laboratorio:

Parámetros VIH	- Recuento (y porcentaje) de linfocitos CD4, CD8 y cociente CD4/CD8. - Cuantificación de ARN del VIH (PCR) (CVp). - Estudio de resistencias genotípicas (en lactantes estudio de resistencia genotípica materna) - Genotipo HLA B5701
Marcadores de inflamación	Dímeros-D, PCR ultrasensible, beta-2 microglobulina (individualizar)
Hematología	- Hemograma y frotis de sangre periférica - Estudio de metabolismo de hierro - Cribado de anemia falciforme - Gota gruesa si viaje reciente a un área endémica de malaria
Bioquímica	- General, hepática, renal - TSH, vitamina D - Lipidograma (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos) - Amilasa y CPK
Serología¹	- Hepatitis A, B y C - VEB, CMV, HSV, VZV - Toxoplasma, sífilis

	- Respuesta vacunal (mayores de 18 meses): - cualitativa: VHB, difteria, tétanos, <i>B. pertussis</i>, polio, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela - cuantitativa: <i>H influenzae</i> tipo b, <i>S. pneumoniae</i> si prevacunados
PCR viral	- PCR CMV en suero en lactantes y niños con enfermedad avanzada - PCR VHB y VHC en lactantes y niños con alto riesgo de exposición (puede haber hepatitis C y B ocultas con serología negativa) - Según clínica: aspirado nasofaríngeo (CMV, adenovirus, <i>P. jirovecii</i>)
Cultivos	- Según clínica, historia de viajes (coprocultivo, parásitos, urocultivo, frotis faríngeo, serologías específicas) - Cultivo de CMV en orina, actualmente desplazado por la PCR-CMV orina - Cultivo Lowenstein de esputo o jugo gástrico
Investigaciones clínicas	- Fondo de ojo en lactantes e niños con enfermedad avanzada - Tensión arterial - Sedimento de orina - Mantoux/ IGRA - Cribado de infecciones de transmisión sexual si está indicado
Radiología	- Radiografía de tórax - Edad ósea si talla baja - Resonancia magnética cerebral en lactantes/niños con alteración neurológica - Densitometría ósea basal - Ecocardiograma si enfermedad avanzada
Desarrollo psicomotor	- Evaluación basal del desarrollo

5.2.- Equipo multidisciplinar.

Esta enfermedad crónica precisa al igual que otras enfermedades que afecten a la población pediátrica, de un grupo de profesionales que abarquen las disciplinas que permitan evaluar todas las necesidades previsibles del paciente:

Pediatra experto en infección VIH: es la figura central del equipo y el coordinador del resto de profesionales. Decide el tratamiento más adecuado, el momento del inicio, las investigaciones a realizar antes y durante la terapia y la periodicidad de las visitas. Es la figura clave para el niño y su familia en la revelación del diagnóstico; así como en la vigilancia de un riguroso cumplimiento terapéutico. Es el responsable de vigilar la evolución, los procesos intercurrentes de la enfermedad y la toxicidad de los fármacos y tiene potestad para ofertar estudios de investigación que ayuden al mejor conocimiento de la enfermedad. Es la persona de referencia de la familia y debe establecer un vínculo de amistad y respeto que aseguren la mejor relación futura

médico-paciente. Establece deseablemente una estructura de Grupo multidisciplinar en el seguimiento del menor, interactuando con el resto de expertos implicados.

Enfermera/ auxiliar de pediatría: Este es un componente excepcional del equipo multidisciplinar, dada la cercanía y la estrecha relación con el paciente por las múltiples extracciones y otras pruebas, la gestión de citas y la complicidad y amistad que se establece durante años, tanto con el niño mientras va creciendo y se desarrolla como con los padres o tutores. En Unidades pequeñas, con frecuencias extralimitan sus funciones y son capaces junto con el pediatra de asumir labores de psicólogo o trabajador social y de conseguir mejores adherencias que en equipos más sofisticados pero con menor cercanía al paciente.

Pediatras especialistas: En hospitales terciarios, es posible disponer de especialistas pediátricos en diferentes disciplinas: Neurólogo, Cardiólogo, Nefrólogo, Gastroenterólogo, Odontopediatra, Oftalmólogo, Nutricionista infantil y de otras especialidades que son de gran ayuda para situaciones concretas. Cada Unidad que atiende pacientes infectados por el VIH deberá organizar un sistema de relación con los especialistas, si dispone de ellos, que le permita la mejor atención de sus pacientes, siendo clave la posibilidad de disponer de un soporte de neurología y de nutrición.

Psicólogo: Es el profesional que junto con el pediatra está más cercano al niño y a su familia (biológica, de acogida o institucional), en el aspecto emocional. Prepara el camino para que el menor pueda ir comprendiendo su enfermedad y es un elemento clave en la revelación del diagnóstico y en el cumplimiento terapéutico⁴. El principal cometido es la complicidad con el paciente, introduciendo y aclarando los temas relativos a la enfermedad y calidad de vida, asegurando una normalidad en el medio escolar y familiar. Su función es esencial en periodos conocidos de peor adherencia terapéutica y de desarrollo de los hábitos de riesgo como es la adolescencia^{5,6}.

Trabajador social: estrechamente ligado a la familia. Aborda la parte relacionada con la integración de niño en el medio, los problemas sociales de la familia y de su entorno y tiene una importante labor en cuanto a asegurar las visitas y desplazamientos del paciente para las consultas o ingresos y gestionar los periodos vacacionales donde los niños crean el grupo social y posteriormente sus primeros entornos laborales en adolescentes^{7,8}.

Farmacólogo/farmacéutico hospitalario: Responsable de la disponibilidad continua de los fármacos que debe recibir el paciente. Relacionado estrechamente con el pediatra en cuanto a la información sobre la dispensación regular de la medicación y colaborando en caso de formulaciones específicas para los niños, solicitudes de fármacos compasivos o de ensayo clínico. Algunos hospitales centralizan la determinación de niveles de antirretrovirales por los farmacólogos, siendo de una ayuda excepcional en casos de fallos terapéuticos o mal cumplimiento.

Ginecólogo/Internista: estos dos profesionales son claves en el tratamiento de la gestante infectada y la colaboración para el tratamiento adecuado del recién nacido y en el caso de la transición del adolescente a la consulta de adultos, o en las adolescentes seguida en Unidades pediátricas. Una relación estrecha con ambos debe establecerse con protocolos comunes y pautas consensuadas que garanticen el mejor seguimiento y tratamiento en ambas situaciones de la vida del niño.

Recomendaciones:

- El diagnóstico de un niño infectado por el VIH obliga a realizar una evaluación global e individualizada según antecedentes, procedencia y presentación clínica (C-III).
- Es necesario realizar el estadiaje de la infección, planificar el tratamiento antiviral y/o profiláctico; así como la intervención del equipo multidisciplinar (B-III).
- Se recogerán en la historia clínica: antecedentes familiares, peri-natales, personales, psicosociales y farmacológicos y se realizará exploración exhaustiva y valoración del desarrollo psicomotor (C-III).
- Los exámenes complementarios deben incluir: hematología, bioquímica, marcadores de inflamación, serologías, cultivos, PCR (VHB VHC). Fondo de ojo, tensión arterial, Mantoux/ IGRA, cribado de ITS. Radiografía de tórax, edad ósea, densitometría ósea y valorar RM cerebral y ecocardiograma. Determinaciones específicas del VIH: recuento y porcentaje de CD4, CD8 y CD4/CD8, RNA del VIH, resistencias genotípicas y en RN resistencia genotípica materna y HLA B5701 (B II-III).
- Un equipo multidisciplinar asegura un mejor atención y seguimiento incluirá: pediatra infectólogo, enfermera y auxiliar de pediatría, pediatra especialista, psicólogo, trabajador social, farmacéutico hospitalario, ginecólogo e internista (A-III).

Bibliografía:

1. <http://www.chiva.org.uk/>
2. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>
3. www.pentatrials.org
4. Merzel C, Vandevanter N, Irvine M. Adherence to antiretroviral therapy among older children and adolescents with HIV: a qualitative study of psychosocial contexts. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(12):977-987.)

5. Malee K, Williams P, Montepiedra G, et al. PACTG 219C Team. Medication adherence in children and adolescents with HIV infection: associations with behavioral impairment. *AIDS Patient Care STDS*. 2011;25(3):191-200.
6. Giaquinto C, Penazzato M, Rosso R et al. Italian Paediatric **HIV** Infection Working Group. Italian consensus statement on paediatric **HIV** infection. *Infection*. 2010;38(4):301-19.
7. Elkington KS, Robbins RN, Bauermeister JA, Abrams EJ, McKay M, Mellins CA. Mental health in youth infected with and affected by HIV: the role of caregiver HIV. *J Pediatr Psychol*. 2011;36(3):360-73..
8. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, et al. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):1035-1041.

6.- PARÁMETROS PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)

6.1- Linfocitos CD4

El principal efecto de la infección por el VIH es una progresiva pérdida del número de linfocitos CD4 en sangre periférica y tejidos linfoides¹. La infección por el VIH se caracteriza por una alteración en la homeostasis de las células T, lo que conlleva una inversión del cociente de linfocitos CD4/CD8 hasta etapas avanzadas de la infección donde hay una pérdida de ambos tipos de linfocitos².

En la historia natural de la infección, el mayor descenso de linfocitos CD4 ocurre en el primer año de vida (250 linfocitos/mm³/año), disminuyendo entre 1 y 6 años (73 linfocitos/mm³/año). A partir de los 6 años de edad el descenso de linfocitos CD4 es similar al de adultos (60 células/mm³/año).

Siempre se debe confirmar el recuento de CD4 y su porcentaje en el niño en quien se valora el inicio de la terapia. Debe tenerse en cuenta la variabilidad, que puede ser hasta del 30% en el número absoluto y del 35 en el porcentaje.

El valor predictivo de los linfocitos CD4 es menor en recién nacidos y niños pequeños, debido al solapamiento en los primeros meses de vida entre progresores rápidos y lentos. Las variaciones en el número total de linfocitos CD4 en la infancia hace pensar que hasta la edad de 6 años es más útil el empleo del porcentaje de linfocitos CD4 para monitorizar la progresión de la infección, aunque con recuentos de

linfocitos CD4 totales <3.000 se debe ser cauto en la interpretación³. Un porcentaje bajo de linfocitos CD4 es un marcador de mal pronóstico de progresión de la infección, aunque no hay un punto de corte del porcentaje de CD4 definido que indique evolución a sida o muerte, especialmente en niños menores de un año. En estos niños el riesgo de progresión a sida independientemente del estadio inmunológico es superior que en los niños de mayor edad⁴⁻⁶. El número total y valor absoluto de linfocitos CD4 son marcadores importantes de progresión clínica y se deben utilizar siempre aunque parece que su utilidad es mayor a partir de los 6 años de edad⁷. Sin embargo, trabajos recientes recomiendan utilizar, cuando se va a iniciar un TAR, el número total de linfocitos CD4 y no el porcentaje puesto que éste parecer tener menor valor pronóstico independientemente de la edad⁸.

Con el TAR, se observa un incremento mantenido de linfocitos CD4⁹. Estos cambios cuantitativos están acompañados de cambios cualitativos en la respuesta inmune y disminución del riesgo de padecer infecciones oportunistas (IO)¹⁰⁻¹¹.

Recomendaciones:

- **Los linfocitos CD4 son marcadores predictores potentes, independientes de progresión clínica y de respuesta al TAR, y por ello se deben monitorizar periódicamente, al menos cada 3-4 meses (A-II).**
- **Deberemos basar nuestra valoración en el porcentaje de linfocitos CD4 en niños entre 1 y 5 años de edad y en el número absoluto de CD4 a partir de los 6 años de edad (A-II).**

6.2- Monitorización de la carga viral

La carga viral en niños suele ser baja al nacimiento (< 10.000 copias/ml), a los 2 meses de edad, la mayoría de los niños tendrán mas de 100,000 copias/ml con un rango variable, desde valores prácticamente indetectables a mas de 10,000,000 copias/ml; posteriormente la carga viral descenderá lentamente (una media de 0.6 log 10 en los primeros dos años y 0.3 log10 en los siguientes) hasta alcanzar una estabilización de la carga viral “set-point virológico” en ausencia de tratamiento¹²

En el paciente adulto, la estabilización de la carga viral se alcanza a los 6-12 meses tras la primoinfección, asociándose una carga viral baja con una progresión lenta y mejor supervivencia comparado con aquellos individuos con carga viral elevada¹³. Sin embargo, en niños, el patrón de estabilización de la carga viral difiere significativamente del observado en adultos o adolescentes. Tras el primer año de vida, los niños mantienen cargas virales muy elevadas, tardando varios años en alcanzar la estabilización de la carga viral¹⁴. Este patrón probablemente es reflejo de la inmadurez inmunológica del niño para contener la replicación viral¹⁵. Una estabilización de la carga viral superior a >100,000 copias/ml en el niño mayor se asocia con un mayor riesgo de progresión de enfermedad en especial si el porcentaje de CD4 es <15%. La elevada carga viral observada en el niño menor de 12 meses interfiere el valor predictivo de este marcador en la progresión de la enfermedad. Así, independientemente del nivel de la carga viral, todo niño menor de 12 meses infectado perinatalmente tiene elevado riesgo de progresión de la enfermedad¹⁶.

La determinación de la carga viral plasmática es un parámetro fundamental para evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral. Se debe monitorizar la carga viral cada 3-4 meses en todo niño infectado. La frecuencia de la determinación de la carga viral puede incrementarse si se observa deterioro clínico, inmunológico o virológico o para confirmar un valor no esperado. Se debe utilizar test con un dintel de detección de <50 copias/ml. Actualmente los test VERSANT HIV RNA 3.0 Assay (bDNA) de laboratorios Siemens, Nuclisens EasyQ HIV-1 v 2.0 de laboratorios BioMérieux, TaqMan HIV-1 v 2.0 de laboratorios Roche y Abbott Real-Time HIV-1 de laboratorios Abbott tienen este nivel de detección y pueden ser utilizados para la medida de la carga viral en los pacientes HIV.

El objetivo del TAR es alcanzar la supresión de la replicación viral (<50 copias/ml). Por debajo de esta cifra se ha reportado un menor riesgo de selección de mutaciones¹⁷ y una duración de la respuesta virológica mayor¹⁸. Los niños por la elevada carga viral basal pueden tardar más de 24 semanas en alcanzar la supresión de la replicación viral en plasma. Se sospechará fracaso virológico si tras alcanzar la supresión viral la carga viral vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas. Se ha de considerar, que un proceso viral intercurrente o la vacunación puede causar un rebrote de la carga viral transitorio, por lo general de bajo nivel¹⁹. Por la complejidad de la interpretación de los niveles de la carga viral relacionados con la edad en niños, se debe consultar a un experto en infección VIH pediátrica ante la sospecha de fracaso virológico.

Recomendaciones

- **Se debe considerar la edad del niño en la valoración de la carga viral como predictor de progresión de la enfermedad (A-II)**
- **Independientemente del valor de la carga viral, los niños menores de 1 año tienen alto riesgo de progresión de la enfermedad (A-II)**
- **Se debe realizar una determinación de la carga viral cada 3-4 meses o con mas frecuencia si se sospecha deterioro clínico, inmunológico o virológico (A-II)**
- **El objetivo de la terapia antirretroviral es alcanzar la supresión viral en las primeras 24 semanas de inicio del tratamiento (A-II)**
- **Se debe utilizar un test con un límite de detección de <50 copias/ml y continuar con el mismo test durante el seguimiento del paciente (A-I)**
- **Se recomienda consultar con un experto en infección VIH pediátrica ante la sospecha de fracaso virológico (A-II)**

6.3- Concentraciones plasmáticas de Fármacos

La Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) es la determinación de niveles terapéuticos de fármacos. Es una estrategia por la cual la dosis de un fármaco se modifica en función de su concentración plasmática con el objetivo de mantenerla dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos, mejorando la eficacia terapéutica y evitando toxicidad^{20,21}.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de los FAR permite optimizar el tratamiento y ajustar las dosis administradas para obtener la máxima eficacia con el mínimo de toxicidad. Los cambios fisiológicos propios de la infancia y adolescencia están implicados en los procesos de farmacocinética y farmacodinámica, por lo que los pacientes pediátricos infectados por el VIH tienen un riesgo alto de presentar concentraciones plasmáticas subóptimas de los FAR. Por ello la monitorización de las concentraciones plasmática de los FAR es una herramienta especialmente útil para optimizar el tratamiento de niños y adolescentes, aunque aún se necesitan mas datos para establecer valores de referencias específicos para niños y adolescentes²²⁻²⁶

Los FAR no análogos de nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de la proteasa (IP) son susceptibles de MTF porque: a) tienen una variabilidad interindividual alta y una variabilidad intraindividual escasa de sus parámetros farmacocinéticos; b) hay correlación entre la concentración plasmática y la eficacia terapéutica y toxicidad; y c) ambos ART tienen un margen terapéutico estrecho²⁷⁻³¹. La monitorización es asimismo útil en los IP potenciados ya que las concentraciones utilizadas podrían ser insuficientes para virus con mutaciones múltiples o excesivamente altas y asociadas a toxicidad³²⁻³⁵. Los FAR análogos de los nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) se administran como profármacos y su determinación es compleja. Además, la concentración plasmática no es un buen indicador de su actividad viral. No hay una opinión unánime sobre qué parámetro farmacocinético es el más adecuado para predecir la eficacia clínica de los ITINN o IP: a) C_{min} o concentración plasmática más baja a lo largo del intervalo de dosificación del fármaco, fácil de obtener y ampliamente utilizado; b) C_{max} o exposición máxima del fármaco, relacionada fundamentalmente con la toxicidad o c) AUC o exposición total al fármaco, que se ha relacionado con la eficacia y con la toxicidad pero que precisa de varias determinaciones por lo que es difícil de realizar y utilizar en la práctica clínica habitual³⁶⁻⁴⁰. Tampoco existen valores de referencia para todos los FAR y para aquellos niños/adolescentes con experiencia previa a los FAR, la interpretación de los niveles plasmáticos de fármacos debe tener en cuenta la sensibilidad de las cepas virales con posibles mutaciones de resistencia utilizando parámetros más complejos como el cociente inhibitorio (IQ: C_{min}/ IC₅₀)^{41,42}. A pesar de estas limitaciones, numerosos estudios demuestran que si los FAR se ajustan según MTF hay una mejor respuesta virológica⁴³⁻⁴⁶. Además, la MTF es una herramienta útil para monitorizar la adherencia a los tratamientos en la práctica clínica.

En niños se obtiene beneficio de la MTF en las siguientes situaciones: a) niños con buena adherencia al TAR pero con una respuesta virológica pobre o transitoria; b) al iniciar tratamiento con ITINN, debido que tienen una vida media larga y variabilidad intraindividual baja. Esto permite identificar a niños con concentraciones subóptimas de ITINN y evitar la selección de resistencias^{47,48}; c) ante la aparición de signos clínicos de toxicidad en el caso de fármacos con toxicidad-concentración plasmática dependiente. Por ejemplo neurotoxicidad por efavirenz, hepatotoxicidad por nevirapina en niños coinfectados por VHC, hiperbilirrubinemia por atazanavir o aumento de los lípidos séricos por lopinavir; d) en terapias de rescate, para optimizar las dosis de fármacos de acuerdo al perfil genotípico de la cepa infectante; e) al comenzar un nuevo tratamiento con otros fármacos que potencialmente presenten interacciones medicamentosas con el TAR del niños y f) para identificar aquellos niños que por su perfil farmacocinético podrían beneficiarse de una simplificación del tratamiento

tomándolo 1 vez al día⁴⁹⁻⁵¹ ; g) con FAR nuevos o no aprobados en pediatría, para los que se dispone de poca información..

Recomendaciones:

- **La monitorización de niveles plasmáticos de ARV se debe realizar en:**
- **Niños que inician un régimen TAR (C-III)**
- **Niños que experimentan un fracaso terapéutico (C-III).**
- **Ante la existencia de posible toxicidad por alguno de los fármacos a monitorizar (C-II)**
- **Cuando existen posibles interacciones medicamentosas con repercusión clínica (C-II)**

6.4- Estudios de resistencias a fármacos antirretrovirales

La elevada tasa de replicación viral del virus favorece el desarrollo de mutaciones en su genoma⁵². El número de variantes genéticas distintas que pueden coexistir en un paciente infectado se estima entre 10^5 a 10^{10} . A estas variantes se les denomina cuasiespecies. En estas cuasiespecies pueden existir variantes minoritarias que porten mutaciones de resistencia a antirretrovirales. En presencia de antirretrovirales, las mutantes con resistencia se seleccionarán, convirtiéndose en la población dominante si no se suprime la replicación viral⁵³.

Hay dos tipos de pruebas de resistencia, las genotípicas y las fenotípicas. Los ensayos genotípicos detectan mutaciones en el genoma del virus que confieren en mayor o menor grado resistencias. Se realizan aplicando técnicas de amplificación molecular siendo necesario una carga viral mínima de 500-1.000 copias/ml. Una de las principales limitaciones de los estudios de resistencias es que, por el momento, no son capaces de detectar mutaciones que no representan más del 15- 20% de la población viral. Existen pruebas específicas (PCR alelo específica, secuenciación de genomas individuales, o secuenciación masiva de genomas únicos-UDS) que permiten detectar mutaciones de resistencia en niveles de hasta el 0,1-1% pero en la actualidad no están disponibles para su uso en rutina y tampoco hay estudios que avalen la utilidad clínica de la detección de estas variantes minoritarias⁵⁴⁻⁵⁶.

La interpretación apropiada de los estudios genotípicos se desarrolla mediante algoritmos computarizados que requieren una actualización continuada. Las casas

comerciales que disponen de ensayos genotípicos por secuenciación distribuyen sus propios algoritmos. En internet se puede acceder a excelentes bases de datos públicas para la interpretación de genotipo <http://hiv-web.lanl.gov> o <http://hivdb.stanford.edu> y listados de las mutaciones más relevantes asociadas a resistencia www.iasusa.org/resistance.mutations

En España, la plataforma de resistencias de la red de SIDA también ha elaborado un algoritmo de interpretación on-line accesible desde la página web de la red de investigación en SIDA http://www.retic-ris.net/default_principal.asp?idx=&idioma=2. En la página web de la red de investigación en SIDA también podemos encontrar una guía con la interpretación simplificada de los genotipos de resistencia a cada uno de los FAR que se actualiza periódicamente.

Los ensayos fenotípicos determinan la concentración de fármaco que inhibe el crecimiento en cultivo del VIH. El resultado se expresa como la concentración del fármaco que reduce en el 50% el crecimiento del virus en cultivo (IC_{50}). La principal ventaja del fenotipo es que informa del efecto de la suma de todas las mutaciones en la susceptibilidad del virus, pero los métodos fenotípicos clásicos son complejos, laboriosos, de elevado coste y están poco estandarizados. Actualmente hay pruebas comerciales basadas en la utilización de virus recombinantes que ofrecen mayor rapidez y estandarización.

Hay un tercer tipo de prueba de resistencia que predice el fenotipo a partir de los datos del genotipo. Este método es el "fenotipo virtual" y compara las mutaciones detectadas en la muestra del niño con una gran base de datos de muestras obtenidas por análisis de genotipado y fenotipado.

Tanto los ensayos genotípicos como fenotípicos pueden detectar virus resistentes a inhibidores de la retrotranscriptasa, proteasa e integrasa de VIH subtipo B⁵⁷. Hay poca información disponible sobre la interpretación de estos test en el paciente infectado por otros subtipos. La experiencia con otros antiretrovirales es también limitada aunque ya hay ensayos que detectan mutaciones a los Inhibidores de la Integrasa (InIn) y existe un ensayo fenotípico para evaluar resistencia al inhibidor de la fusión enfurtide.

6.4.1-Indicaciones de las pruebas de resistencias en el paciente pediátrico

Aunque las pruebas de resistencia actuales tienen una sensibilidad limitada y un elevado coste, pueden ayudar en la selección del tratamiento antirretroviral mas adecuado tanto en el inicio del tratamiento como en el cambio de terapia. Para un buen uso de estos test se debe revisar la historia de todo tratamiento antirretroviral del

paciente y de los test de resistencia previos. La no detección de mutaciones no descarta la presencia de virus resistentes que puedan ser seleccionados posteriormente.

Estudio de resistencias en el niño no tratado

La transmisión de cepas resistentes a antiretrovirales ha sido ampliamente documentada y esta transmisión se ha asociado a fracaso al tratamiento antirretroviral^{58,59}.

Estos mutantes resistentes pueden quedar archivados por meses o años y emerger al ser seleccionados por el tratamiento antiretroviral⁶⁰. En España, un estudio reciente reportó una tasa de resistencias primarias de 8.4% en adultos naive diagnosticados durante 2004-2008⁶¹. Es recomendable realizar un test de resistencia en todo paciente no tratado. En esta situación es preferible un test de resistencia genotípico porque además de determinar la presencia de mutaciones a antiretrovirales nos permite identificar el subtipo viral y los polimorfismos.

Paciente sin respuesta al tratamiento

En el paciente adulto existe suficiente información para recomendar la realización de un test de resistencia genotípico en el paciente con fracaso al tratamiento. Un metanálisis reportó que el uso del genotipo para diseñar un tratamiento de rescate por un experto, se asociaba a un control virológico mejor a los 6 meses que si no se utilizaba esta prueba⁶². El beneficio no es tan claro con el uso del fenotipo real o virtual⁶³.

Aunque el beneficio de los test de resistencia para guiar el tratamiento del niño en fracaso virológico no es tan claro como en adultos⁶⁴ es recomendable realizar un test de resistencia para orientar el tratamiento de rescate. El estudio se debe realizar siempre o antes de la retirada del tratamiento o en las primeras 4 semanas tras el cese del tratamiento. Esta estrategia es necesaria para evitar que el predominio del virus *wild-type* enmascare las mutaciones existentes que pasarían a ser minoritarias y podrían no ser detectables.

En un paciente que recibe tratamiento antirretroviral con fracaso virológico, la no detección de mutaciones obedece mayoritariamente a falta de cumplimiento.

La interpretación de la prueba de resistencias se debe realizar sin olvidar la historia previa de TAR, y con participación de un experto en infección por el VIH. Ante el niño multitratado puede ser de utilidad añadir al genotipo un estudio fenotípico.

Recomendaciones:

- **Es recomendable realizar un test genotípico de resistencias antes de iniciar o cambiar el tratamiento antirretroviral (A-II).**
- **El estudio de resistencias se debe realizar durante la terapia antirretroviral o en las primeras 4 semanas tras el cese del tratamiento (A-II).**
- **En el niño multitratado la inclusión de un estudio fenotípico al genotípico podría ser de utilidad en la selección de la nueva terapia (C-III).**
- **La interpretación de las pruebas de resistencia debe incluir la revisión de la historia del tratamiento antirretroviral del paciente y de los test de resistencia previos. La no detección de mutaciones no descarta la presencia de virus resistentes que puedan ser seleccionados posteriormente (A-II).**
- **Es recomendable consultar con un experto en infección pediátrica cuando se use un test de resistencia para iniciar o cambiar el tratamiento antirretroviral (B-III)**

6.5- HLA B*5701

Se ha demostrado que los pacientes con HLA B*5701 tienen un mayor riesgo de presentar una hipersensibilidad al tratamiento con abacavir. Debido a que la prevalencia de B*5701 varía en la población es importante realizar un cribado en individuos infectados por el VIH en quienes se va iniciar tratamiento con este fármaco^{65,66}.

La determinación de este genotipo es clave en la decisión del TAR a instaurar en el niño infectado y se debería realizar un ensayo farmacogenético para prevenir la toxicidad del efecto de abacavir en niños con HLA-B*5701^{67,68}. Se puede utilizar una PCR-Reverse SSOP INNOLIPA, “Reverse Sequences Specific Oligonucleotide Probes” (SSOP), que tiene resolución de dos dígitos. Es una PCR que detecta el gen de interés por hibridación automática con sondas específicas inmovilizadas en

membrana o una PCR-SSP AllSet Gold, “Sequence Specific PCR” (SSP), en la que se realizan PCRs múltiples con primers específicos y visualización en gel de las amplificaciones con una resolución de 4 dígitos.

Recomendación:

- **Se debe determinar el genotipo de HLA-B*5701 antes de iniciar un tratamiento que incluya abacavir (C-I)**

6.6-Determinación del tropismo

CCR5 y CXCR4 son dos receptores de quimiocinas presentes en células inmunes que son necesarios para la entrada del VIH en la célula. La utilización de uno u otro de estos co-receptores por parte del virus define su tropismo. De esta manera hay virus R5, virus X4, o virus mixtos R5X4 que podrían usar ambos receptores.

Actualmente se están desarrollando y existe una nueva generación de fármacos que son antagonistas de CCR5 y que presentan una actividad anti-VIH específica y potente *in vitro* y se muestran eficaces en pacientes con tropismo R5⁶⁹⁻⁷¹, pero no aportan ningún beneficio en aquellos con tropismo X4, y se ha planteado alguna duda cuando el tropismo es mixto R5X4⁷². El hecho de que este fármaco interfiera únicamente con los virus R5 podría favorecer una selección de las cepas X4 presentes en el paciente infectado, con el siguiente empeoramiento asociado a este cambio de fenotipo. Por lo tanto la determinación del tropismo viral en el paciente con infección VIH previo al tratamiento con antagonistas de CCR5 es clave para la administración de este tipo de fármacos, recomendándose de momento su uso sólo en aquellos en los que se confirme que tienen virus con tropismo R5. Esto implica que se necesita hacer un estudio fenotípico o genotípico del tropismo viral en los pacientes candidatos de tomar un fármaco antagonista de CCR5.

Aunque TROFILE es el único ensayo validado clínicamente para identificar el tropismo por el co-receptor CCR5 en pacientes infectados por el VIH^{73,74} se han puesto a punto otros métodos o algoritmos⁷⁵⁻⁷⁸ con los que también se define el genotipo/fenotipo del virus.

Recomendaciones

- **Ante de iniciar en el niño/adolescente un tratamiento con antagonistas de CCR5, como maraviroc, se debe realizar un estudio del tropismo del VIH. (A-II)**
- **Sólo se tratará con maraviroc a los niños/adolescentes con un tropismo R5 (A-II).**

Bibliografía:

1. Pediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA). HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. AIDS 1998; 12: F1-F8.
2. Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, Sánchez-Ramón S, Muñoz-Fernández MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. Pediatr Res 2000; 47: 509-15.
3. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos JT, Gibb D, on behalf of the PENTA steering committee. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS; European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children. HIV Medicine 2004; 5: S61-86.
4. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. AIDS. 2006 Jun 12;20(9):1289-94;
5. 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. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. J Infect Dis 1997; 175: 1029-38;
6. Resino S, Bellón JM, Gurbindo D et al. Viral Load and CD4+ T-Cells response to HAART in HIV-infected children: a Observational Study. Clin Infect Dis 2003; 37: 1216-25
7. Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, Sánchez-Ramón S, Muñoz-Fernández MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. Pediatr Res 2000; 47: 509-15.

8. Boyd K, Dunn DT, Castro H, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study,. AIDS. 2010 May 15;24(8):1213-7.
9. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? JAMA 1998; 280: 72-7.
10. Valentine ME, Jackson CR, Vavro C et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 18-23)
11. Oliveira R, Krauss M, Essama-Bibi S, et al NISDI Pediatric Study Group 2010. Viral load predicts new world health organization stage 3 and 4 events in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy, independent of CD4 T lymphocyte value. *Clin Infect Dis*. 2010 Dec 1;51(11):1325-33.
12. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 336(19):1337-1342.
13. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):573-579.
14. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*. 1998;279(10):756-761.
15. Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Infect Dis*. 1998;178(1):101-108
16. 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. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis*. 1997;175(5):1029-1038
17. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Jr., Moore RD, Gallant JE et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):1030-1037

18. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12(13):1619-24
19. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996; 2(6):625-9.
20. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit* 2004;26:122-6.
21. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit.* 2011 Jun; 33(3):265-74).
22. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit* 2004;26:122-6;
23. L'homme R, Warris A, Gibb D, Burger D. Children with HIV are not small adults: what is different in pharmacology? *Curr Opin HIV AIDS.* 2007 Sep;2(5):405-409.
24. Slish JC, Catanzaro LM, Ma Q, Okusanya OO, Demeter L, Albrecht M, Morse GD. Update on the pharmacokinetic aspects of antiretroviral agents: implications in therapeutic drug monitoring. *Curr Pharm Des.* 2006; 12(9):1129-45.
25. Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Mar 1;50(3):143-89.
26. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit.* 2011 Jun; 33(3):265-74.
27. Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M, Burger D. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jun;61(6):1336-9.
28. Foissac F, Blanche S, Dollfus C, Hirt D, Firtion G, Laurent C, Treluyer JM, Urien S. Population pharmacokinetics of atazanavir/r in HIV-1 infected children and adolescents. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Jun 8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04035.x.
29. Anderson PL, Fletcher CV. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:33-9.

30. Puthanakit T, Chokephaibulkit K, Suntarattiwong P, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir in human immunodeficiency virus-infected children receiving adult tablets. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jan;29 (1):79-82.
31. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006;42:1189-96.
32. Best BM, Capparelli EV, Diep H et al, Rakhmanina N. Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 1;58(4):385-91.
33. Foissac F, Urien S, Hirt D, et al; Spanish Group of Pediatric HIV Infection. Association between lipodystrophy and leptin in human immunodeficiency virus-1-infected children receiving lopinavir/ritonavir-based therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Aug; 29(8):774-7.
34. Pharmacokinetics and virological efficacy after switch to once-daily lopinavir-ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Sep;55(9):4320-5.
35. Curras V, Hocht C, Mangano A, et al. Pharmacokinetic study of the variability of indinavir drug levels when boosted with ritonavir in HIV-infected children. *Pharmacology*. 2009;83(1):59-66.
36. Acosta EP, King JR. Methods for integration of pharmacokinetic and phenotypic information in the treatment of infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:373-7.
37. Morse GD, Catanzaro LM, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis* 2006;6:215-25.
38. Anderson PL, Fletcher CV. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:33-9.
39. Slish JC, Catanzaro LM, Ma Q, Okusanya OO, Demeter L, Albrecht M, Morse GD. Update on the pharmacokinetic aspects of antiretroviral agents: implications in therapeutic drug monitoring. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(9):1129-45.
40. Kiser JJ, Anderson PL, Gerber JG Therapeutic drug monitoring: pharmacologic considerations for antiretroviral drugs. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005 Jun; 2(2):61-7.
41. Burger D, Huguen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *Aids* 2003;17:1157-65.

42. Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, et al. GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004;5:352-9.
43. Anderson PL, Fletcher CV. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:33-9.
44. Slish JC, Catanzaro LM, Ma Q, Okusanya OO, Demeter L, Albrecht M, Morse GD. Update on the pharmacokinetic aspects of antiretroviral agents: implications in therapeutic drug monitoring. *Curr Pharm Des.* 2006.
45. Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Mar 1;50(3):143-89.
46. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit.* 2011 Jun; 33(3):265-74.
47. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;16:S5-37;
48. Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Mar 1;50(3):143-89.
49. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;16:S5-37.
50. Haas DW. Can responses to antiretroviral therapy be improved by therapeutic drug monitoring? *Clin Infect Dis* 2006;42:1197-9
51. Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Mar 1;50(3):143-89.
52. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271(5255):1582-6.
53. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM et al. Update of drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *Top HIV Med* 2006; 14(3):125-130.
54. Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, et al. Low-abundance drug resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis* 2009; 199(5):693-701.

55. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA, et al. Minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naïve and -adherent patients. *Clin Infect Dis* 2009; 48(2):239-247)
56. Johnson JA, Li JF, Wei X, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 2008; 5(7):e158.
57. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):266-285.
58. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis* 2008;197(6):867-870.
59. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002;347(6):385-394.
60. Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis*. 2007;195(10):1402-1410.
61. Garcia F, Perez-Cachafeiro S, Guillot V et al. Transmisión de resistencias primarias y distribución de subtipos del VIH-1 en la cohorte española de pacientes naïve (CoRIS). 2º Congreso de Gesida, Madrid, 30 Noviembre-3 diciembre 2010. Abstract OR-11.
62. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: A metaanalysis study. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):1-8.
63. Perez-Elias MJ, Garcia-Arota I, Munoz V, et al. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: a prospective, randomized study. *Antivir Ther* 2003; 8(6):577-584.
64. Green H, Gibb DM, Compagnucci A, et al. A randomized controlled trial of genotypic HIV drug resistance testing in HIV-1- infected children: the PERA (PENTA 8) trial. *Antivir Ther*. 2006;11(7):857-867.
65. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568-79.
66. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, Lechelt KE. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother*. 2008 Mar;42(3):387-96.

67. Ma JD, Lee KC, Kuo GM. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr*. 2010 Dec 7;2:RRN1203.
68. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther*. 2009;13(1):1-9).
69. Sayana S, Khanlou H; Maraviroc: a new CCR5 antagonist. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Feb;7(1):9-19.
70. Vandekerckhove L, Verhofstede C, Vogelaers D. Maraviroc: perspectives for use in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jun;63(6):1087-96.
71. G.Fatkenheuer, C. Hoffmann, J. Slim et al. Short term administration of the CCR5 antagonist vicriviroc to patients with HIV and HCV coinfection is safe and tolerable. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:78-85
72. Symons J, van Lelyveld SF, Hoepelman AI, van Ham PM, de Jong D, Wensing AM, Nijhuis M. Maraviroc is able to inhibit dual-R5 viruses in a dual/mixed HIV-1-infected patient. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr;66(4):890-5.
73. Svicher V, D'Arrigo R, Alteri C, Andreoni M, et al; OSCAR Study Group. Performance of genotypic tropism testing in clinical practice using the enhanced sensitivity version of Trofile as reference assay: results from the OSCAR Study Group. *New Microbiol*. 2010 Jul;33(3):195-206.
74. Genebat M, Ruiz-Mateos E, González-Serna A, Pulido I, Muñoz-Fernández MÁ, Ferrando-Martínez S, Leal M; Discordance rates between Trofile test and short-term virological response to maraviroc. *Antiviral Res*. 2011 Feb;89(2):182-5.
75. Genebat M, Ruiz-Mateos E, León JA, et al. Correlation between the Trofile test and virological response to a short-term maraviroc exposure in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Oct;64(4):845-9.
76. Gonzalez-Serna A, Leal M, Genebat M, Abad MA, Garcia-Perganeda A, Ferrando-Martinez S, Ruiz-Mateos E. TROCAI (tropism coreceptor assay information): a new phenotypic tropism test and its correlation with Trofile enhanced sensitivity and genotypic approaches. *J Clin Microbiol*. 2010 Dec;48(12):4453-8.
77. Symons J, Vandekerckhove L, Paredes R, et al. Impact of triplicate testing on genotypic HIV-1 tropism prediction in routine clinical practice. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul 12. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03631.x
78. Franca RF, Castro-Jorge LA, Neto RJ, et al. Genotypic characteristics of HIV type 1 based on gp120 hypervariable region 3 of isolates from Southern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Aug;27(8):903-9.

7.- FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES.

El TAR en niños está basado en la actualidad en la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales. Generalmente se utilizan la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) asociados un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos (ITINN) o a un inhibidor de las proteasa (IP).

En la **Tabla 4** se detallan los fármacos aprobados en España, hasta la fecha de la publicación de ésta Guía, para en tratamiento de la infección VIH en menores de 18 años.

Las dosis de FAR deben ser ajustadas a la edad y grado de maduración de los pacientes, debido a la diferente farmacocinética en función de éstas. Por lo general las dosis que requieren los pacientes pediátricos son más elevadas, en proporción al peso o superficie corporal, que las establecidas para los adultos, excepto en el periodo neonatal, periodo en el que la información sobre tratamientos es menor, sobre todo en prematuros. La adolescencia es un periodo de cambios físicos y fisiológicos importantes, en el que la dosificación deberá ajustarse a al desarrollo puberal. En pacientes en estadios puberales precoces (estadios I y II de Tanner) las dosificaciones de los fármacos antirretrovirales serán las consideradas en pediatría, aquellos jóvenes en estadio puberal avanzado (Estadio Tanner V) deben seguir las dosificaciones establecidas para los adultos y en los niños en estadios III y IV se puede seguir cualquiera de las dos recomendaciones anteriores.

Fármacos antirretrovirales (Anexo II):

A.- Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI). La transcriptasa inversa es el enzima responsable de la transcripción del ARN viral en ADN proviral que se integrará en el núcleo de la célula infectada. Esta enzima es característica de los retrovirus y fundamental para mantener su ciclo biológico. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos: A.1) los análogos de los nucleósidos y A.2) los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

A.1. Análogos de los nucleósidos (ITIAN). Los nucleósidos son compuestos derivados de las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) y pirimidínicas (citosina y timidina). Estos compuestos una vez fosforilados y convertidos en nucleótidos se incorporan en la cadena de ácido nucleico en formación. Análogos de la timidina: zidovudina y estavudina, análogos de la adenosina: didanosina y tenofovir,

análogos de la citosina: zalcitabina, lamivudina y emtricitabina, análogo de la guanina: abacavir. Todos están aprobados en niños, con la excepción de tenofovir.

A.2- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN). Se trata de moléculas con grupos químicos con acción inhibitoria específica de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los fármacos de éste grupo no tienen acción sobre el VIH-2. Los aminoácidos situados en la posición 181 y 188 son claves en la acción de estos compuestos, por lo que son fármacos con baja barrera genética a las resistencias. Son fármacos de este grupo: efavirenz, nevirapina, etravirina, rilpivirina y delavirdina, retirada del mercado. Los ITINN aprobados en niños son efavirenz y nevirapina, estando en estudio etravirina y rilpivirina

B.-Inhibidores de la proteasa (IP) Son fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa P450; Los fármacos que interaccionan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia. La interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos inhibidores, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir como potenciador con lopinavir, fos-amprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, saquinavir e indinavir. Salvo los dos últimos, todos están aprobados en niños, a diferentes edades.

C. Inhibidores de la integrasa (InIn). La integrasa es una de las tres enzimas fundamentales del ciclo de replicación del VIH-1. Su función es catalizar la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. Raltegravir (RAL) es el único fármaco de esta familia comercializado capaz de inhibir la integrasa, y es activo frente a cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia a las tres familias clásicas (ITIAN, ITINN e IP) y frente a cepa salvaje (*wild-type*) silvestre. En estudio en pediatría.

D. Inhibidores del co-receptor CCR5. Maraviroc impide la entrada del virus con tropismo R5. Presenta una actividad potente frente a cepas con tropismo R5 tanto *wild-type* como con mutaciones para ITIAN, ITINN o IP, con los que no comparte resistencia cruzada. En estudio en pediatría.

E. Inhibidores de la Fusión. Representan una familia de fármacos que actúan evitando la entrada del VIH-1 en la célula, a través de su interacción con el receptor de membrana. El único fármaco actualmente comercializado es enfuvirtide (T20). La molécula bloquea la entrada del VIH-1 en la célula, al unirse con la región del virus

correspondiente a la proteína gp41 y no presenta actividad frente al VIH-2. Tiene como inconveniente que debe administrarse por vía parenteral (subcutánea), cada 12 horas. Sólo esta aprobada su utilización en niños mayores de 6 años, a la dosis de 2 mg/Kg cada 12 horas.

Tabla IV. Fármacos antirretrovirales aprobados en niños en España (2012).

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa <u>A. Análogos de los nucleósidos/nucleótidos (ITIAN):</u> • Abacavir (ABC, Ziagen[®])¹ • Didanosina (ddl, Videx[®])¹ • Emtricitabina (FTC, Emtriva[®])¹ • Estavudina (d4T, Zerit[®])¹ • Lamivudina (3TC, Epivir[®])¹ • Zidovudina (ZDV, ZDV, Retrovir[®])¹ • Tenofovir (TNF, Viread[®])³ <u>B. No análogos de los nucleósidos (ITINN):</u> • Efavirenz (EFV, Sustiva[®])^{2,3} • Nevirapina (NVP, Viramune[®])¹ 2. Inhibidores de la proteasa: • Lopinavir-ritonavir (LPV/r, Kaletra[®])¹ • Ritonavir (RIT, Norvir[®])¹ • Atazanavir (ATZ, Reyataz[®])³ • Darunavir (DRV, Prezista[®])³ • Fos-amprenavir (FPV, Telzir[®])^{1,3} • Tipranavir (TPV, Aptivus[®])^{1,3} 3. Inhibidores de fusión o entrada • Enfuvirtide (T-20) Fuzeon[®].
¹Fármacos con presentaciones pediátricas (solución o polvos dispersables) comercializadas. ² Solución sólo disponible por uso compasivo o ensayo clínico. ³Indicado sólo en pacientes de determinada edad

Análogos de Nucleósidos. El ITIAN con mayor experiencia clínica en niños es zidovudina (ZDV), aún cuando el más activo en monoterapia para este grupo de edad

fue didanosina. La actividad de los ITIAN depende fundamentalmente de los niveles intracelulares alcanzados tras sucesivas fosforilaciones, por ello, los niveles plasmáticos no parecen tener tanta relevancia clínica. Aun con una vida media plasmática relativamente corta en adultos, algunos de los ITIAN tienen aprobada su dosificación una vez al día (QD), en niños hay estudios en este sentido con ddl, lamivudina (3TC) y abacavir (ABC).

A excepción de zalcitabina (ddC), no aprobado en menores de 13 años y de tenofovir,, un análogo de los nucleótidos, aprobado en mayores de 12 años todos los ITIAN aprobados disponen de presentaciones galénicas en solución oral.

Actualmente no hay una dosis recomendada de ABC en menores de 3 meses¹. Al ser un fármaco con menor toxicidad mitocondrial, su uso es cada vez mayor, tanto en terapia de inicio como en terapias de simplificación, a pesar de las reacciones de hipersensibilidad descritas, cuya frecuencia es del 2-5% en los niños^{1,2}. Es importante reconocer precozmente la reacción de hipersensibilidad, ya que puede comprometer la vida del paciente. La clínica consiste en la asociación de signos y síntomas inespecíficos entre los que se incluye fiebre, exantema, mialgias, síntomas respiratorios o gastrointestinales. Ocurre generalmente dentro de las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento, aún cuando excepcionalmente puede ser más tardía, y obliga a retirar definitivamente el fármaco, sin poder reintroducirlo¹.

En la actualidad, estavudina (d4T) tiende a utilizarse menos, y no se recomienda como tratamiento de primera línea, por mayor asociación a lipoatrofia³. Se ha sugerido que dosis algo más bajas podrían ser igual de eficaces y es posible que menos tóxicas. Sin embargo, no existe ningún estudio en niños el momento actual que avale esta sugerencia (sí en adultos).

Emtricitabina (FTC, Emtriva®): es un ITIAN con actividad contra VIH y VHB, con vida media más larga que 3TC, pudiéndose administrar una vez al día. No es eficaz cuando aparece la mutación 184, como ocurre con el 3TC. Existe preparación en solución y hay datos en niños de más de 3 meses^{4,5} Esta aprobado en nuestro país, tanto en comprimidos como en solución, aceptándose su indicación en mayores de 4 meses. Existe una presentación en comprimidos con la asociación FTC y TDF (Truvada®).

No análogos de nucleósidos. De los inhibidores de retrotranscriptasa ITINN, tanto nevirapina como efavirenz existen en solución, éste último, no está disponible en España siendo necesaria su solicitud por medicación de uso compasivo. Además, la biodisponibilidad de la solución es menor que la de los comprimidos, por lo cual la

dosis del fármaco en solución es proporcionalmente más elevada, siendo necesario consultar la equivalencia.

Las dosis de nevirapina y efavirenz son relativamente más elevadas en niños que en adultos^{6,7}, pero se desconoce la dosis óptima de efavirenz en los 3 primeros años de vida, período en el que existe una gran variabilidad farmacocinética, y con frecuencia no se alcanzan niveles terapéuticos³. En relación a la nevirapina se han observado mejores resultados utilizando el rango alto de la dosis indicada en pediatría (más de 300 mg/m²/día, dosis máxima 400 mg/m²/día), siendo buena la tolerancia, por lo que se recomienda utilizar éstas en niños⁸.

Inhibidores de proteasa. Para obtener la máxima supresión de la replicación viral, es necesario mantener unos niveles adecuados de IP en valle, varias veces superiores a la concentración del fármaco que reduce en un 50% el crecimiento del virus en cultivo (IC50). Como consecuencia del escaso rango terapéutico de la mayoría de los IP, es primordial administrar dosis adecuadas, y puede ser útil la monitorización de niveles, si es posible, puesto que en adultos se ha evidenciado una asociación clara en los niveles de algunos IP en el valle con la respuesta virológica⁸. Los IP aprobados en niños son, ritonavir, la asociación de lopinavir con dosis bajas de ritonavir (lopinavir/r), atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, y darunavir,

Las dosis de IPs, en general, también son relativamente más elevadas en niños que en adultos. Todos los IP pueden ser potenciados con dosis bajas (booster) de ritonavir⁹. El IP que ha demostrado beneficiarse más en este sentido es lopinavir¹⁰. Las dosis utilizadas de ritonavir como potenciador, alcanzan concentraciones del fármaco bajas que no llegan a la zona de presión selectiva, con lo que no se desarrollan cepas mutantes⁹.

Bibliografía:

1. Colaborativo Español de infección VIH Pediátrica. Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños. Actualización 2003. An Esp Pediatr 2004; 60: 262-8.
2. Pediatric European Network for treatment of AIDS. A randomized trial evaluating 3 NRTI regimens with and without nelfinavir in previously untreated HIV-infected children: 48 week follow-up from the PENTA 5 trial. Lancet 2002; 359:733-40

3. European Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004, 18:1443-51.
4. Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, et al. for FTC-203 Study Team. Long term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based HAART regimens in HIV-infected pediatric subjects. *Pediatrics* 2008;121:e827
5. Mc Kinney R, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics* 2007; e426-33.
6. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1 infected children. *AIDS* 2003; 17: 1639-47.
7. Brundage RC, Yong FH, Fenton T, Spector SA, Starr SE, Fletcher CV. Inpatient variability of efavirenz concentration of virologic response to antiretroviral therapy. *Antimicrob Agent Chemoth* 2004; 48: 979-84
8. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs?. *Drugs* 2003;63:741-53
9. Cooper CL, van Heeswijk RPG, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1585-92.
10. Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:216-23.

8.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL.

8.1- Aspectos generales: Uso racional del tratamiento antirretroviral en niños

Los objetivos del TAR en niños deben ser alcanzar una supresión completa y duradera de la replicación del VIH, para preservar o restaurar la función del sistema inmunológico, con reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección y mejoría de la calidad de vida. La terapia antirretroviral pretende conseguir la máxima supresión viral que evite la selección de resistencias con el consiguiente compromiso de opciones de tratamiento futuras. Se dispone de combinaciones de antirretrovirales que bloquean de forma duradera la replicación viral en plasma y tejido linfático

permitiendo la preservación y restauración, al menos parcialmente, del sistema inmunológico y pueden evitar la diseminación del virus por el organismo, incluyendo el SNC. Es importante hacer una valoración individualizada del momento óptimo para iniciar el TAR y de los FAR más adecuados que deben formar parte del régimen de inicio, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones terapéuticas^{1,3}

La disposición y la motivación del paciente y de sus cuidadores para iniciar el tratamiento son factores críticos a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo. Debe tenerse presente que el diseño de la pauta de tratamiento tiene que ser individualizado y se deben tener en cuenta múltiples factores que incluyen la edad, riesgo de progresión de la enfermedad, coinfecciones y comorbilidades asociadas, situación psicosocial, situación de revelación de estado de infección, anticipación de la adherencia, la posibilidad de tomar comprimidos o solo jarabes, disponibilidad de comprimidos coformulados, número de dosis al día, y posibles interacciones medicamentosas. Es fundamental considerar y controlar todos estos factores antes del inicio del TAR y conseguir una óptima preparación del niño y sus cuidadores para un tratamiento complejo que requiere una elevada adherencia y se prevé debrá mantenerse de por vida. En general el inicio de terapia no es urgente, y se debe emplear el tiempo necesario en la información y preparación de la familia y del menor. Los niños mayores deberían conocer su estado de infección, la importancia del tratamiento y su adherencia, así como la posible toxicidad. Es evidente la necesidad de colaboración entre un equipo multidisciplinario. Hoy en día en que el pronóstico de la enfermedad ha mejorado tanto, el cuidado óptimo del niño con infección VIH debe ir encaminado a alcanzar la mejor calidad de vida minimizando la toxicidad y las posibles consecuencias neuropsicológicas y orgánicas de la enfermedad en la vida adulta. Para ello, es esencial una detección precoz de la enfermedad con prevención de infecciones oportunistas e inmunizaciones adecuadas antes de que se produzca un deterioro del sistema inmune. Una vez confirmado el diagnóstico, es esencial una evaluación clínica y de laboratorio detallada que encuadre al niño de acuerdo a la clasificación de los CDC, lo que permitirá establecer la indicación o no del inicio del tratamiento¹⁻³.

En la consideración de inicio de tratamiento se debe poner en la balanza la dificultad de adherencia, toxicidad y selección de resistencias frente al riesgo de progresión de la enfermedad y de inmuoactivación e inflamación crónica de potenciales consecuencias futuras significativas. La mayor información existente respecto a la farmacocinética y tolerabilidad de los antirretrovirales en niños, así como la mayor disponibilidad de los mismos y de preparaciones pediátricas, junto a una

menor toxicidad con los fármacos actuales permite anticipar un mayor grado de respuesta terapéutica. A su vez el mejor conocimiento de los efectos deletéreos de una replicación continua del virus ha llevado a una consideración de un tratamiento más precoz antes de que se produzca un avanzado grado de inmunosupresión.

Se recomienda la realización de una prueba de resistencias antes del inicio del TAR tanto en el recién nacido o lactante infectado por transmisión vertical, como en el niño y adolescente mayor; puesto que se pueden transmitir virus resistentes o haberlas desarrollado durante el periodo de profilaxis neonatal (AII). Esto es especialmente importante en el caso de elegir un régimen que incluya ITINN. Así, los hijos de madres expuestas a dosis únicas de nevirapina en el parto sin régimen acompañante, situación limitada a países con menos recursos y desaconsejada actualmente dado que se seleccionan resistencias a ITINN, no deberían iniciar régimen que incluyan un ITINN, sin una prueba de resistencias previa, pues fracasarán con más probabilidad que los que inician lopinavir/ritonavir⁴.

8.2- Cuándo iniciar TAR

La recomendación o consideración de inicio del TAR se debe basar en criterios de edad, clínicos, inmunológicos o virológicos (**Tabla V**). En lactantes el riesgo de progresión es inversamente proporcional a la edad⁵. En los menores de 12 meses, siempre está indicado el tratamiento, mientras que en los mayores de esta edad debería hacerse por criterios clínicos y parámetros inmunológicos o virológicos.

Existe evidencia de que el estadio clínico C es predictivo de mayor riesgo de mortalidad y por tanto siempre está indicado iniciar TAR⁶. También se recomienda inicio de terapia en estadio clínico B, en pacientes con un único episodio de infección bacteriana grave la consideración de inicio debería hacerse por parámetros inmunológicos o virológicos¹. En niños asintomáticos o con leves síntomas (estadios N y A) se puede estimar el riesgo de progresión a sida o muerte en los siguientes 12 meses basándose en los datos de un amplio metaanálisis de cerca de 4000 niños procedentes de diferentes cohortes y estudios controlados en la era previa al TAR⁵. Un riesgo mayor del 5% de progresión a sida a los 12 meses se considera inaceptable, y de ahí los umbrales establecidos para la recomendación de inicio de TAR en las guías PENTA de 2009². Los parámetros inmunológicos son mejores predictores del riesgo de progresión que la carga viral. En menores de 5 años es preferible el porcentaje al valor absoluto porque está sujeto a una menor variabilidad fisiológica con la edad,

mientras que en los mayores de 5 años, la cifra absoluta es el mejor marcador al igual que en los adultos^{7,8}. La carga viral es mejor parámetro de monitorización de la respuesta al TAR que de predicción del riesgo de progresión. No obstante, existe una correlación entre la carga viral y el riesgo de progresión, y de ahí la consideración de inicio del TAR a cualquier edad cuando la carga viral sea superior a 100.000 copias/ml^{2,3}.

Los menores de 12 meses deben iniciar tratamiento, tan pronto como sea posible, una vez confirmada la infección, independientemente de la cifra o porcentaje de CD4 o la carga viral. Los CD4 y la carga viral no son buenos predictores de riesgo de progresión en lactantes menores de 12 meses. Incluso con un porcentaje de CD4 superior al 25%, pueden sobrevenir infecciones oportunistas o encefalopatía. Tanto estudios controlados, aleatorizados como estudios de cohortes han mostrado el beneficio claro del TAR en la reducción de la progresión de la enfermedad y en la mortalidad. En el estudio CHER, un amplio estudio aleatorizado realizado en Sudáfrica, se demostró una disminución de la mortalidad hasta de un 76% con el inicio precoz del TAR cuando el tratamiento comenzaba en las primeras 12 semanas en comparación al brazo del tratamiento diferido⁹. Además, en los supervivientes el desarrollo neurocognitivo fue mejor en los tratados precozmente que en aquellos que recibieron una terapia diferida¹⁰.

En Europa, un estudio observacional de 9 cohortes pediátricas analizó el impacto de TAR precoz comparando la evolución de lactantes tratados en primeros 3 meses, respecto a los tratados más tardíamente, objetivando un mayor número de eventos de sida y mortalidad en los niños que recibieron tratamiento diferido¹¹. En un análisis posterior a largo plazo de los niños supervivientes seguidos en estas cohortes se ha documentado que, aunque la respuesta inmunológica y virológica es inicialmente mejor en niños tratados precozmente, la evolución es similar a los 12 meses¹².

En países con escasos recursos en los cuales el seguimiento clínico y la monitorización es difícil, se ha observado que la mortalidad es mayor en niños menores de 24 meses que no reciben tratamiento. Por todo ello las guías del 2010 de la OMS recomiendan extender el inicio del TAR sistematizado a los menores de 2 años de edad, independientemente de la cifra de CD4 y de la situación clínica¹³. En países desarrollados, donde el seguimiento regular y la monitorización de CD4 es la norma, no existe evidencia del beneficio del tratamiento universal en niños entre 12 y 24 meses y la recomendación de inicio se basa en el umbral de CD4¹⁴. En este rango de edad de 12 a 24 meses, la información es escasa. En un estudio realizado en 300

niños entre 1 y 12 años en Tailandia y Camboya, con un pequeño subgrupo menores de 2 años, y CD4 basales entre el 15 y 25 %, se aleatorizó a iniciar tratamiento inmediato o diferido cuando presentaban clínica C o los CD4 bajaban por debajo del 15%. A los 3 años de seguimiento, no hubo diferencias en la curva de peso o neurodesarrollo, aunque sí en la talla o los CD4 al final del estudio lo que son eventos finales importantes a considerar¹⁵. En países en los que se asegure un seguimiento clínico y de laboratorio frecuente en el grupo de edad entre 12 y 24 meses podría considerarse no iniciar la terapia basado solo en el criterio de la edad¹⁴. Con toda esta información las diferentes guías internacionales recomiendan actualmente que todos los lactantes menores de un año, deben ser candidatos a iniciar una terapia potente y precoz, independientemente del valor de CD4 y carga viral, lo que permitirá evitar el deterioro tímico y la afectación del SNC.

En niños mayores de 1 año, existe una tendencia creciente a tratar más precozmente con umbrales de CD4 más elevados que los recomendados hasta ahora. Los resultados de diferentes ensayos clínicos en adultos demuestran claramente¹ el beneficio del inicio del TAR en pacientes con linfocitos CD4 por debajo de 350 células/ μ L. El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TAR con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350. Los datos que sustentan este debate provienen de cohortes de pacientes en las que se ha evaluado la mortalidad, la progresión a sida, la incidencia de enfermedades no definitorias de sida, la recuperación inmunológica y la toxicidad del tratamiento en función de la cifra de linfocitos CD4 previa al inicio del TAR. Los estudios de cohortes tienen importantes problemas metodológicos como el sesgo de prescripción que hacen que la calidad de la evidencia sea menor que la proveniente de ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, existen datos evidentes en adultos que indican que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor cuando se inicia el TAR por debajo de 350 CD4, que cuando se inicia con cifras de CD4 por encima de este nivel^{16,17}. En el estudio SMART se objetivó un mayor riesgo de progresión y complicaciones órgano-específicas, incluso con CD4 por encima del umbral de 350 CD4, en ausencia de TAR respecto al brazo de continuación del tratamiento¹⁸. Además tanto en adultos como en niños, se ha objetivado una peor recuperación inmunológica cuanto mayor grado de inmunodeficiencia al inicio del TAR. En un amplio estudio observacional de 1236 niños con infección perinatal se observó que solo el 36% de los que iniciaron tratamiento con CD4 por debajo del 15% alcanzaron un porcentaje mayor del 25% a los 5 años, en comparación con el 59% de los que lo iniciaron con un porcentaje entre el 15 y 25%¹⁹. A su vez, también se ha documentado que a menor edad al inicio de la terapia, mejor es la respuesta inmune y

la recuperación de la curva de crecimiento²⁰. Por otro lado, los FAR actuales presentan menor toxicidad mitocondrial y resultan más fáciles de tomar, existiendo más preparados pediátricos, con menor número de comprimidos, y mayor posibilidad de fármacos coformulados, incluyendo pautas una vez al día con un único comprimido, lo que facilita notablemente la adherencia. Las diferentes guías de tratamiento en adultos establecen el umbral para el inicio de la terapia en 500 CD4, considerando también el inicio de la terapia en pacientes por encima de este nivel, sobre todo cuando existen comorbilidades asociadas o coinfecciones como hepatitis B o C^{16,17}. En niños mayores de 5 años el riesgo de progresión es similar a los adultos para un mismo nivel de CD4, y de ahí el argumento de que se mantenga un mismo umbral⁸. No obstante, en ausencia de más datos en niños, se reconoce que dicho criterio es arbitrario y basado en opinión de expertos.

En niños entre 1 y 5 años, el riesgo de progresión es más elevado que en los mayores de esta edad. Debido al descenso fisiológico experimentado en la cifra absoluta de CD4 y a la mayor preservación del porcentaje de CD4, se considera este como el criterio fundamental. Se recomienda inicio de la terapia un umbral inferior al 25%. Aún siendo un parámetro menos robusto, también debe tenerse en cuenta la cifra absoluta de CD4, que podría estimarse en menos de 1000 CD4 en niños entre 1 y 3 años y por debajo de 750 CD4 en niños entre 3-5 años. Debe tenerse en cuenta la variabilidad entre dos determinaciones, que puede ser hasta de un 3% en el porcentaje y del 30% en el valor absoluto, y de ahí la necesidad de repetir y confirmar los resultados. En caso de diferir la terapia se recomienda monitorización clínica, inmunológica y virológica cada 3 meses, considerando un intervalo menor en niños más pequeños y en aquéllos que se aproximen al umbral de terapia de inicio.

Tabla V. Recomendaciones de inicio del TAR

EDAD	CRITERIO	TRATAR
0-11 meses	Clínico Inmunológico Viroológico	TODOS TODOS TODOS
12-35 meses	Clínico Inmunológico	Estadio B ó C* CD4 <25% ó < 1000/mm ³
36-59 meses	Clínico Inmunológico	Estadio B ó C CD4 <25% ó < 750/mm ³
> 5 años	Clínico Inmunológico	Estadio B ó C* CD4 <350-500*

* Categoría B: En un único episodio de infección bacteriana grave la consideración de inicio debería hacerse por parámetros inmunológicos

En pacientes con una carga viral superior a 100.000 copias/ml se debería considerar el tratamiento, y en caso de no comenzar se recomienda un seguimiento clínico y analítico muy estrecho (**B-III**).

* Las guías del PENTA establecen el inicio del TAR cuando los CD4 están por debajo de 350 cels/mm³ en niños mayores de 5 años.

8.2 Pautas de tratamiento inicio.

Como terapia de inicio está indicada una combinación de al menos 3 antirretrovirales de al menos 2 familias de fármacos, incluyendo 2 ITIAN junto con un IP o un ITINN. Siempre habrá que tener en cuenta las características de cada paciente y el test de resistencias para elegir uno u otro. Además, los regímenes con IP potenciado serán de elección frente a los ITINN en pacientes en quienes se sospecha peor adherencia ya que los ITINN tienen una baja barrera genética de resistencias.

Elección de la pauta de ITIAN en su elección se ha de considerar el perfil de resistencias, su toxicidad, tolerancia, formulación, la presencia de combinaciones en un solo comprimido y la frecuencia de dosis. En menores de 12 años, las combinaciones de 3TC (o FTC) con abacavir se consideran de elección en niños con HLA-B *5701 negativo y la de ZDV con 3TC si el HLA-B* 5701 es positivo. Las pautas de ZDV y ddl se consideran alternativas. No debe usarse d4T por su mayor toxicidad, salvo contadas excepciones. En ≥ 12 años y estadio puberal Tanner 4/5 puede considerarse el uso de TDF con FTC que permite una pauta una vez al día con coformulaciones como Truvada® (TDF+FTC) o Atripla® (TDF+FTC+EFV).

Aunque existen datos controvertidos en adultos que relacionan el uso de abacavir con un aumento del riesgo cardiovascular, no existe información a este respecto en niños. Dado que los pacientes pediátricos tienen menor riesgo cardiovascular, es un FAR potente y bien tolerado se sigue recomendando su uso^{1,2}.

Pauta preferente:

- **Abacavir + 3TC o FTC:** Según resultados del estudio PENTA 5, la combinación de abacavir con 3TC es más potente, y de superior eficacia que las combinaciones ZDV + 3TC, ó ZDV + abacavir^{21,22}. El abacavir puede producir un cuadro grave, habitualmente con exantema, en ocasiones mortal por reacción de hipersensibilidad. Este riesgo disminuye si el paciente es HLA-B 5701 negativo, por lo que antes de usar abacavir se debería solicitar esta prueba. En mayores de 3 años el estudio PENTA 13 ha mostrado que ambos

antirretrovirales pueden administrarse una vez al día²³, lo que es avalado por una amplia experiencia clínica de pautas una vez al día con esta combinación. En mayores de 3 meses y menores de 3 años, la información es menor, si bien los datos farmacocinéticos de PENTA 15 sugieren que también pueden administrarse una vez al día²⁴. En mayores de 12 años puede utilizarse un comprimido que combina ABC con 3TC en pauta una vez al día. Está coformulado como KIVEXA® (ABC+3TC) y como TRIZIVIR® (ABC+3TC+ZDV). Otra opción igualmente válida en lugar de 3TC es FTC que tiene una vida media intracelular más prolongada que 3TC y su administración una vez al día resulta segura y eficaz, incluso en niños pequeños.

- **ZDV+3TC:** pauta ampliamente usada desde el periodo neonatal. El efecto adverso más común es la anemia macrocítica. En caso de haber recibido cualquiera de éstos FAR como profilaxis antirretroviral, debe comprobarse la sensibilidad a los mismos en una prueba de resistencias antes de su uso. En adolescentes permite su administración conjunta en un único comprimido (Combivir)®, que puede facilitar la adherencia, si bien, debe administrarse cada 12 horas.

Combinaciones de ITIANs alternativas:

- **ZDV+ ddl** Es una combinación de ITIANs de la que se dispone de amplia experiencia en niños. Ofrece la ventaja de que están establecidas las dosis para los menores de 6 meses, siendo su sabor y tolerancia adecuados. Ofrecen como inconveniente la toxicidad hematológica de ZDV, la restricción a la administración junto con la alimentación de ddl (debería administrarse con estómago vacío), y la toxicidad mitocondrial de ambas.

- **ZDV+Abacavir.** Combinación que puede considerarse sobre todo en pacientes con encefalopatía asociada al VIH, debido que ambos fármacos consiguen concentraciones elevadas en líquido cefalorraquídeo.

- **3TC o FTC + ddl:** Aunque la experiencia es extensa en adultos, existen menos datos con esta combinación en niños, y por este motivo sería una combinación alternativa, aún cuando no hay contraindicaciones para que sea utilizada, y es atractiva por la posibilidad de administrarse en pautas una vez al día en niños mayores de 3 años. En este caso, el 3TC también puede sustituirse por FTC²⁵.

- **Tenofovir+ 3TC o FTC:** Tenofovir puede utilizarse en ≥ 12 años con estadio puberal de Tanner 4 o 5, o un peso al menos de 35 kg (no aprobado en nuestro país para uso en menores de edad) Su toxicidad es fundamentalmente renal (tubulopatía,

hipofosfatemia...) y ósea (osteopenia/porosis). Los niveles de tenofovir se ven aumentados cuando se administran con IP potenciados¹.

- **d4T:** actualmente, su uso es excepcional por su mayor toxicidad metabólica. No obstante, 3TC+d4T ha sido una combinación ampliamente utilizada como tratamiento de inicio con buenos resultados desde el punto de vista del control virológico, aunque su elevada toxicidad la desaconsejan en países en que existen otras opciones.

- Como pauta alternativa, la combinación de 3 ITIAN incluyendo abacavir (p.ej abacavir+3TC+ZDV) se considera de segunda línea debido a que la posibilidad de conseguir una inhibición completa de la replicación viral es muy inferior a las combinaciones que incluyen los IP de primera línea o ITINN, si bien puede ser una opción válida en situaciones concretas en que los IP o ITINN no se puedan utilizar o existan importantes interacciones medicamentosas.

Contraindicados:

- **ZDV+d4T:** No se recomienda la asociación de d4T con ZDV por su mecanismo de acción similar y potenciación de toxicidad.
- **ddl+d4T:** mayor tasa de acidosis láctica por toxicidad mitocondrial.
- **3TC+FTC:** son fármacos similares, comparten la misma diana de acción y perfil de resistencias similares, por lo que la combinación no aporta nada.
- **Tenofovir + ddl:** esta combinación se ha asociado a descenso de CD4 y precisa ajuste de la dosis de ddl por lo que debe evitarse siempre que se pueda.

Elección de un IP vs un ITINN como tercer fármaco:

Niños $\geq$ 3 años: Tanto las terapias basadas en IP potenciado como en ITINN son apropiadas. En el estudio PENPACT-1 se comparó la eficacia de 2 ITIAN con IP frente a ITINN, no objetivándose diferencias de evolución a los 5 años, si bien los ITINN seleccionaron resistencias a sí mismos y a los AN con mayor frecuencia que los IP²⁶. La comparación directa de fármacos es difícil en este estudio, porque una tercera parte recibió pautas con nevirapina y el resto con efavirenz. Aunque no hay estudios que comparen directamente la eficacia de los 2 ITINN, algunos estudios observacionales han mostrado mayor efectividad de efavirenz que nevirapina en niños²⁷. Además, efavirenz aporta la ventaja en mayores de 3 años de su administración una vez al día, con pocos efectos adversos. Dentro de los IP, es de elección lopinavir/ritonavir, si bien a partir de los 6 años puede utilizarse

atazanavir/ritonavir que permite una pauta una vez al día^{28,29}. En pacientes ≥ 12 años podría considerarse una pauta una vez al día con darunavir/rito en dosis de 800mg /100mg, aunque la experiencia aún es pequeña³⁰.

Niños < 3 años: Aunque la elección de una pauta basada en lopinavir/ritonavir o nevirapina debe ser individualizada, la evidencia actual en estudios aleatorizados realizados en países en vías de desarrollo apoya el uso de lopinavir/ritonavir. Así, el estudio P1060, compara nevirapina frente a lopinavir/ritonavir en niños expuestos y no expuestos a nevirapina en el parto administrado al niño o a la madre, siendo la tasa de fracaso virológico y muerte a las 24 semanas superior en el brazo de nevirapina (39.6% vs 21.7%) tanto en los niños expuestos, como en los no expuestos (40% vs 18.4%, $p:0.001$)^{4,30}. Basado en estos estudios las guías americanas consideran de elección lopinavir/ritonavir en menores de 3 años, independientemente del antecedente de exposición previa a nevirapina. En el estudio europeo PENPACT-1, sin embargo, no se encontraron diferencias entre el inicio de pautas con IP vs NN, si bien el número de niños menores de 3 años fue pequeño²⁶. Por lo general, los IPs tienen más toxicidad metabólica, suponen tomas más comprimidos y en el caso de lopinavir/ritonavir se requiere administración dos veces al día. La nevirapina presenta mayor tasa de fracaso virológico en terapia de inicio en niños pequeños^{4,31}, aunque es más fácil de administrar por lo que la adherencia puede ser mejor, lo que puede acompañarse de una mayor eficacia final³². Además produce menor grado de dislipemia, por lo que es una excelente opción como terapia de mantenimiento en el niño con supresión virológica³³. Otro aspecto interesante es la observación en un estudio que puede favorecer una mejor recuperación inmunológica y del crecimiento que lopinavir/ritonavir³². Debido a la baja barrera genética de los ITINN, se debe reservar la nevirapina para pacientes en los que se asegure la adherencia. Una alternativa al uso de IP en menores de 1 año es la combinación de 3 ITIAN, incluyendo abacavir, con nevirapina, que ha mostrado una excelente y duradera eficacia virológica en Europa³⁴, si bien se requiere más experiencia para indicar esta pauta.

ITINN de elección:

Aunque los efectos adversos son menores en niños que adultos, la nevirapina debe usarse con precaución en adolescentes mujeres con $CD4 >250$ células/mm³ y en adolescentes varones con más de 400 células/mm³, así como en pacientes con aumento de transaminasas que presentan mayor riesgo de efectos adversos: como exantema, síndrome Steven Johnson, o hepatotoxicidad, por lo que debe monitorizarse al paciente estrechamente sobre todo en las primeras 6 semanas.

Efavirenz solo puede usarse en mayores de 3 años pues el jarabe no está disponible, ni hay datos suficientes de farmacocinética en menores de esta edad. En ≥ 3 años es el ITINN de elección. Los efectos adversos más comunes son los neurológicos (vértigo, cefalea...) por lo que debe evitarse en pacientes con alteraciones psiquiátricas/psicológicas. Asimismo, se debería evitar en adolescentes o mujeres adultas jóvenes con posibilidad de embarazo por estar en categoría D de la FDA, (FAR posiblemente teratogeno).

Etravirina y rilpivirina no deben utilizarse como terapia de inicio, pues no disponen de esta indicación ni en adultos ni en niños, en los que no están aprobados.

IP de elección

Actualmente, son de elección los IP coformulados con ritonavir, entre los que se encuentran:

- **Lopinavir/ritonavir en ≥ 14 días (≥ 42 semana gestacional).** Lopinavir/ritonavir no debe usarse antes de los 14 días de vida o antes de la 42 semana edad gestacional, especialmente en pretérminos donde se han descrito casos graves de toxicidad cardiaca, renal³⁵. Es el único que incluye ritonavir en su formulación, lo cual favorece la adherencia, ya que ritonavir en jarabe tiene mal sabor y en caso de usar comprimidos supone una pastilla extra cada 12 horas. Es el IP de elección en menores de 6 años, aunque tiene la desventaja de su necesidad de administración 2 veces al día. En la actualidad hay un ensayo europeo en curso en niños naive comparando una pauta dos veces al día frente a una vez al día (PENTA 18).
- **Atazanavir/ ritonavir en ≥ 6 años** aunque la experiencia aún es pequeña en pediatría, existe evidencia de una elevada eficacia virológica en niños por encima de esta edad en ensayos clínicos²⁸, y en la práctica clínica²⁹. Tiene la ventaja de su administración una vez al día, y la escasa repercusión sobre el perfil lipídico, si bien la frecuente aparición de ictericia puede ser un factor limitante, sobre todo en niñas adolescentes.
- **Darunavir/ritonavir en ≥ 12 años.** La experiencia es escasa en adolescentes naive. En un pequeño estudio (DIONE), realizado en 12 adolescentes naive de entre 12 y 18 años y con un peso de al menos 40 kilos que recibieron tratamiento con DRV/r: 800/100 mg, una vez al día con terapia optimizada con ZDV/3TC o ABC/3TC, el 92% alcanzó carga viral menor de 50 copias/ml a las 24 semanas³⁰. Estos datos se ven sustentados por la amplia experiencia con

esta pauta en adultos. Por tanto podría ser una opción a considerar en adolescentes y adultos jóvenes si bien, se precisan más datos.

IP alternativos:

- Darunavir/ ritonavir ≥ 6 años.
- Fosamprenavir/ritonavir ≥ 2 años.
- Nelfinavir en ≥ 2 años, sólo en circunstancias especiales, aunque ha sido ampliamente usado y se dispone de gran experiencia en niños. Al carecer de potenciador es menos potente y actualmente no está disponible.

IP no recomendados:

- Tipranavir/ritonavir, indinavir y saquinavir/ritonavir (esta última combinación podría ser útil en adolescentes)
- IP no potenciados:
 - o No se recomienda el uso de atazanavir sin ritonavir en <13 años, pues los niveles pueden ser subóptimos.

En casos puntuales en ≥ 13 años y >39 kg que no toleren ritonavir se podría utilizar atazanavir solo a mayores dosis y con monitorización estrecha por riesgo de fracaso virológico. Se debe separar al menos 2 horas de la toma de ddl si ambos están incluidos en el régimen.

- o Fosamprenavir sin ritonavir podría utilizarse en casos muy seleccionados en ≥ 2 años

Existen otras familias de fármacos nuevos, en estudio en niños, como los inhibidores de la integrasa raltegravir, elvitegravir y dolutegravir, así como de los antagonistas del CCR5, como maraviroc. Estos fármacos no deben utilizarse como terapia de inicio, por falta de datos. El enfuvirtide está aprobado para su uso en ≥ 6 años pero tampoco es considerado como un FAR para la terapia de inicio ya que su administración es subcutánea.

No se recomienda mono o biterapia con ITIAN.

Tabla VI. Terapia de inicio. Pautas de elección según la edad

*En niños con intolerancia a lopinavir/ritonavir, existe la opción de una pauta de 4 fármacos con 3 ITIAN y nevirapina

**Pautas de 2 ITIAN: las pautas de elección de 2 ITIAN, son las descritas en la Tabla 1. Como alternativas están: ddl + 3TC o FTC, TDF+ 3TC o FTC en adolescentes con ≥ 12

	Pautas de elección	Comentarios
Desde 14 días de vida a los 3 años*	2 ITIAN ** + LPV/r	LPV/r: Mayor supresión viral en <1 año. Pauta de elección en el niño expuesto a nevirapina como profilaxis neonatal. Contraindicado en neonatos durante los primeros días de vida. Puede administrarse sólo a partir de la semana 44 (42 semanas de EG gestacional y después de los 14 días de vida). Toxicidad descrita en pretérminos.
≥ 3 años	2 ITANs** + LPV/r 2 ITIANs + EFV	EFV: no usar si alteraciones psiquiátricas o psicológicas o adolescentes con riesgo de embarazo.
≥ 6 años	2 ITIAN ** + LPV/r 2 ITIAN ** + EFV 2 ITIAN ** + ATV/r	LPV/r estudio en marcha para valorar si puede utilizarse una vez al día. ATV/r y EFV permiten pautas una vez al día
≥ 12 años	2 ITIAN**, + LPV/r 2 ITIAN** + EFV 2 ITIAN ** + ATV/r 2 ITIAN ** + DRV/r	Tenofovir + FTC permite una pauta una vez al día en niños con ≥ 12 años, > 35 kg y Tanner 4-5.

años y Tanner >3. ZDV + 3TC o FTC, ZDV+ Abacavir (potencial ventaja en pacientes con encefalopatía) , ZDV+ ddl.

Recomendaciones:

- Se debe individualizar el TAR de inicio en niños (C-III).
- Debe solicitarse estudio de resistencias previa al inicio del régimen (B-III).
- Todos los niños menores de 12 meses deberían iniciar TAR, independientemente de la clínica, CD4 o de la carga viral (A-I).
- Los niños mayores de 12 meses en categoría C y la mayoría de criterios de la categoría B, deben iniciar TAR (A-I).
- Los niños mayores de 12 meses en categoría N ó A y algunos en categoría B

deberían iniciar TAR en las siguientes circunstancias:

- Niños menores de 5 años, con valor de CD4 < 25% (A-II). En niños entre 1 y 3 años, se recomienda un umbral de CD4 para inicio del TAR de 1000 CD4/mm³ y en niños entre 3 y 5 años de 750 CD4/mm³ (B-III)
- Edad ≥5 años y CD4 ≤500 células/mm³ (A-I) para CD4 <350 células/mm³, y (B-II) para CD4 entre 350–500 células/mm³.
- El inicio de TAR debe considerarse en niños mayores de 1 año asintomáticos o con escasos síntomas (Categorías clínicas N y A o un único episodio de infección bacteriana grave), con carga con carga viral mayor de 100.000 copias/ml, independientemente de la cifra de CD4 (B-II).
- En menores de 3 años, se considera de elección la combinación de 2 ITIAN y lopinavir/ritonavir (B-I)
- En mayores de 3 años se recomienda iniciar el TAR con 3 fármacos, ó 2 ITIAN y 1 IP potenciado, o bien 2 ITIAN + Efavirenz (A-I).
 - En menores de 6 años el IP de elección es lopinavir/ritonavir. En mayores de 6 años también puede considerarse ATV/ritonavir como IP de elección ya que permite una administración una vez al día y en mayores de 12 años podría considerarse darunavir/rito en pauta una vez al día (B-III).
 - Abacavir + 3TC o FTC son los análogos de elección si el paciente es HLA B5071 negativo que puede administrarse una vez al día en mayores de 3 años (A-I). En caso de ser HLA5701 positivo la pauta de elección es ZDV+3TC o FTC (B-II)
- En ≥ 12 años debe tenerse presente que Tenofovir + 3TC o FTC permite una pauta una vez al día en niños con al menos 35 kg y estadio puberal de Tanner 4-5 (B-II).

Bibliografía:

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011;pp1-268. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Ultimo acceso (Febrero 2012)

2. PENTA Steering Committee, Welch S, Sharland M, Lyall EG, Tudor-Williams G, Niehues T, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* 2009; 10:591-613
3. Giaquinto C, Pennazato M, Rosso R, Bernardi S, Rampoon O, Nasta P, et al. Italian consensus statement on paediatric HIV infection. *Infection* 2010; 38: 301-319.
4. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*. 2010; 363:1510-20
5. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 1605–1611.
6. Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M. Predictive value of the HIV Paediatric Classification System for the longterm course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 573–578.
7. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Use of total lymphocyte count for informing when to start antiretroviral therapy in HIV-infected children: a metaanalysis of longitudinal data. *Lancet* 2005; 366: 1868–1874.
8. Dunn D, Woodburn P, Duong T et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008; 197: 398–404.
9. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 2233–2244.
10. Laughton B, Grove B, Kidd M, Springer P, Dobbels E, Janse Van Rensburg A, et al. Early antiretroviral therapy is associated with improved neurodevelopmental outcome in HIV infected infants: evidence from the CHER (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy) trial. : 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Cape Town 2009. Abstract no. MOPEB080.
11. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIVinfected infants. *AIDS* 2009; 23: 597–604.
12. Goetghebuer T, Le Chenadec J Galli L, Dollfus C, Thorne C, et al. Short and long term immunological and virological outcome in HIV-infected infants

- according to the age of antiretroviral treatment initiation. Clin Infect Dis 2012 (en prensa. (Pub elect 23-Dic-2011).
13. World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: Recommendation from public health approach-2010 Revision. www.who.org
 14. PENTA Steering Committee. PENTA response to 2010 revision of WHO recommendations on antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children. HIV Med 2011; 6: 385-6.
 15. Puthanakit T, Vonthanak S, Ananworanich J, Kosaralaksa P, Handudewechakul R, Vibol U, et al. et al. Randomized clinical trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy initiation in children older than one year with moderate immunodeficiency: The PREDICT study. IAS 2011, Roma LB 01
 16. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2012. Disponible en www.msps.es (acceso enero 2012).
 17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Ultimo acceso Enero 2012
 18. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4 count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006; 355:2283–2296.
 19. Soh CH, Oleske JM, Brady MT, et al. Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. Lancet. 2003;362(9401):2045-2051.
 20. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. AIDS. 2010;25:345-355.
 21. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. Lancet. 2002;359 (9308):733-740.
 22. Green H, Gibb DM, Walker AS et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. AIDS 2007; 21: 947–955.

23. Bergshoeff A, Burger D, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, Novelli V, et al. Pharmacokinetics of one daily vs twice daily lamivudine and abacavir in HIV-infected children: PENTA 13. *Antivir Ther* 2005; 10: 239–246.
24. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). in HIV type-1-infected children aged 3- <36 months. *Antivir Ther*. 2010;15(3):297-305.
25. McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*. 2007;120(2):e416-423.
26. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 273-83.
27. Muslime V, Ssali F, Kayiwa J, Namala W, Kizito H, Kityo C, Mugenyi P. Response to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-infected children with perinatal exposure to single-dose nevirapine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25:989-96.
28. Kiser J, Rutstein R, Samson P, Graham B, Aldrovandri G, Mofenson L, et al. The PACTG 1020A protocol: atazanavir with or without ritonavir in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS* 2011; 25:1489-96.
29. Deeks E. Atazanavir in pediatric patients with HIV-1 infection. *Pediatric Drugs* 2012; 14: 131-141.
30. Flynn P, Blanche S, Giaquinto C, Noguera A, et al. 24-week efficacy, safety tolerability and pharmacokinetics of darunavir/ritonavir once daily in treatment naïve adolescents aged 12 to 18 years in DIONE. 6th International AIDS Society Conference on HIV Treatment, Pathogenesis and Prevention. Roma 2011, Abstract WEPDB01.
31. Palumbo P, Violaro A, Lindsey JC, Hughes MD, Jean-Philippe, Mofenson L, et al. Nevirapine versus lopinavir/ritonavir based antiretroviral among HIV-infected infants in resource-limited settings: The IMPACT P1060 Trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011; Boston, Abstract 129LB.
32. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, Meyers T, Martens L, Sherman G, Hunt G, Hu CC, Tsai WY, Morris L, Kuhn L. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1082-90.

33. Gonzalez-Tome M, Ramos JT, Mellado MJ, Navarro ML, Rojo P, Martin-Fontelos P. Outcome of protease inhibitor substitution with nevirapine IN HIV-1 infected children. BMC Infect Dis. 2008; 8:144.
34. The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in Eurocord. Early antiretroviral therapy in HIV-1 infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first line regimens. AIDS 2011; 25: 2279-87.
35. Boxwell D, Cao K, Lewis L, Marcus K, Nikhar B, Spring S. Neonatal Toxicity of Kaletra Oral Solution LPV, Ethanol, or Propylene Glycol?. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston 2011. Abstract 708.

9.- MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Aun cuando muchos de los pacientes en tratamiento antirretroviral mantienen la misma pauta durante años, durante su seguimiento ésta deberá ser reevaluada y no es infrecuente que requieran una modificación del TAR que están recibiendo¹⁻³.

El fracaso terapéutico, definido como una respuesta virológica, inmunológica o clínica incompleta o sub-óptima, constituye la causa más frecuente de modificación del tratamiento⁴.

El objetivo del TAR en situación de fracaso sigue siendo la supresión completa de la replicación viral, utilizando la técnica más sensible disponible para determinación de la carga viral plasmática (CVp). Se define la supresión virológica como el mantenimiento de la CVp por debajo de los límites detectables, habitualmente <50 copias/mL, aunque algunas técnicas tienen establecido el umbral de detección en 20 copias/mL. Cuando el control completo de la replicación del VIH no es posible, el objetivo será conservar o evitar el deterioro de la inmunidad y prevenir la progresión de la enfermedad, salvaguardando futuras opciones terapéuticas.

A pesar de que las indicaciones de modificación del tratamiento antirretroviral estén bien establecidas, el momento del cambio y la elección de la pauta deben ser individualizados. Para el cambio de tratamiento deberán considerarse la edad, la historia de FAR recibidos, las posibles toxicidades asociadas a los mismos, la situación clínica, inmunológica y virológica del paciente, su capacidad para poder cumplir el nuevo régimen, el perfil de resistencias a los regímenes previos y actual, y las opciones terapéuticas disponibles. Debido a la complejidad que representa en

muchos casos el TAR en estos pacientes se aconseja la colaboración de un especialista en infección VIH.

Los sucesivos fracasos terapéuticos con acumulación de mutaciones de resistencia frente a las diferentes familias de FAR limitan las posibilidades de éxito del TAR, obligan al uso de fármacos nuevos no aprobados en pacientes pediátricos ni adolescentes, a regímenes más caros y complejos, y se asocian con mayor incidencia de progresión a sida y muerte.

Los pacientes en fracaso terapéutico, no siempre requieren una modificación del TAR inmediata, pero si una exhaustiva evaluación que permita identificar la causa o causas del fracaso, y diseñar una estrategia terapéutica adecuada.

9.1- Modificación del TAR en pacientes con Fracaso terapéutico

9.1.1 Definición de fracaso terapéutico

En el paciente pediátrico el fracaso terapéutico se define como una respuesta inadecuada al TAR ya sea clínica, inmunológica o virológica. El fracaso inmunológico y virológico valorados mediante los resultados de laboratorio, deberán ser siempre confirmados antes de ser considerados como tales.

9.1.1.1 Fracaso virológico es el más precoz, y viene definido por la **respuesta virológica incompleta** o **rebrote de la carga viral** persistente o repetido después de haber conseguido una carga viral plasmática (CVp) <50 copias/ml ARN-VIH. Es preciso confirmar el fracaso virológico en una segunda determinación de la CVp entre 1 semana y 1 mes después de la primera.

- a. **Respuesta virológica incompleta.** Se define como una reducción inferior a 1 Log₁₀ de la CVp en relación a la CVp basal a las 8-12 semanas de iniciar el TAR, o bien una CVp >200 copias de ARN-VIH/mL a los 6 meses de tratamiento, o una CVp detectable a los 12 meses de iniciar el TAR. Los pacientes pediátricos con infección VIH por transmisión vertical y en especial los lactantes con carga viral basal muy elevada, pueden requerir más de 12 semanas de TAR para conseguir un control completo de la replicación viral, a pesar de lograr un descenso de la carga viral >1 Log₁₀⁵. En relación con el adulto la CVp es más alta, la respuesta al tratamiento más lenta y se consigue menos veces la supresión total de la viremia, a pesar de combinaciones potentes¹, por ello al igual que en algunos estudios en adultos una

CVp<200 copias de ARN VIH/ml, no debe ser considerada siempre como fracaso virológico⁶⁻⁹.

- b. **Rebote de la carga viral.** Una elevada proporción de niños tras conseguir una supresión completa de la replicación del VIH, con CVp indetectable, presenta niveles de ARN-VIH-1 >1000 copias/ml, de forma repetida. Deben distinguirse el rebote de la CVp de los repuntes o “blips”, que se definen como niveles de viremia siempre <1000 copias/ml, detectados de forma aislada^{6,9} (**Tabla VII**). En pacientes adultos los valores de CVp mantenida entre 200 y 1.000 copias/mL se asocian universalmente en todos los estudios a selección de mutaciones de resistencia y deben considerarse siempre fracasos virológicos¹⁰.

9.1.1.2 Fracaso inmunológico. Consideraremos como fracaso inmunológico dos situaciones: la **respuesta inmunológica incompleta** a TAR y el **descenso del recuento o porcentaje de linfocitos CD4** durante el mismo¹ (**Tabla VII**). Ambas valoraciones se realizarán a partir de los 6 meses de iniciado el TAR. Para confirmar el fracaso inmunológico es imprescindible un control analítico en un periodo comprendido entre 1 semana y un mes después de la primera determinación. Debe además tenerse en cuenta la disminución fisiológica de los linfocitos CD4 con la edad, y la utilización del porcentaje de linfocitos CD4, frente al número absoluto en niños de edad inferior a 5 años.

- **Respuesta inmunológica incompleta al tratamiento.** Viene definida como un incremento $\leq 5\%$ en el porcentaje de linfocitos CD4 en menores de 5 años con criterios de inmunodepresión grave (linfocitos CD4<15%), o un incremento ≤ 50 linfocitos CD4/mm³ respecto al recuento basal en niños de edad igual o superior a 5 años, con inmunodepresión grave (linfocitos CD4 <200/mm³).
- **Deterioro inmunológico.** Definido como una disminución de 5 puntos del porcentaje de linfocitos CD4 en relación al porcentaje basal en pacientes de cualquier edad, o una disminución del número absoluto de linfocitos CD4 en niños de edad ≥ 5 años. La disminución del porcentaje o recuento absoluto de CD4 debe suponer en pacientes sin inmunodepresión grave basal una progresión a una categoría de mayor inmunodepresión de 1 a 2 ó a 3, y de la categoría 2 a la 3.

9.1.1.3 Fracaso clínico: se define como la progresión de la enfermedad en pacientes que están recibiendo TAR, debido a un nuevo evento sida (Infección oportunista) y/o otras manifestaciones clínicas que constaten la progresión del paciente como la presencia de manifestaciones neurológicas y la alteración del desarrollo pondero-estatural. Para evaluar el fracaso clínico es necesario un mínimo de 6 meses de TAR, y correlacionar el mismo con la respuesta inmunológica y virológica que presenta el paciente. La aparición de nuevas manifestaciones clínicas en pacientes con situación inmunológica y virológica estables no siempre representa un fracaso del tratamiento, en especial en aquellos que inician el tratamiento muy inmunodeprimidos. Los pacientes con criterios de fracaso clínico, y además de fracaso inmunológico y virológico requieren de una intervención urgente. La presencia de algunas de las manifestaciones clínicas que precisamos a continuación en un paciente con varios meses de TAR, es muy sugestiva de fracaso clínico:

- **Alteración del neurodesarrollo.** La presencia de dos o más de las siguientes alteraciones, confirmadas en sucesivas exploraciones: disminución del crecimiento esperado del perímetro craneal, deterioro neurocognitivo constatado mediante pruebas psicométricas adecuadas, presencia de signos neurológicos de afectación motora.
- **Alteración del crecimiento.** Reducción mantenida de la velocidad de crecimiento (peso y estatura), en pacientes con adecuado soporte nutricional y una vez descartadas otras causas que lo justifiquen.
- **Infecciones graves o recurrentes.** Eventos diagnósticos de sida o infecciones graves.

9.1.1.4 Discordancia entre fracaso virológico, inmunológico y clínico. Cuando el TAR deja de ser efectivo, no consigue controlar la replicación del VIH, siendo el fracaso virológico el primero en ser detectado, seguido del fracaso inmunológico y posteriormente por los eventos clínicos resultado de la progresión de la enfermedad. No obstante, en la práctica clínica podemos encontrarnos con situaciones que ponen en evidencia el fracaso clínico, en ausencia de fracaso inmuno-virológico, o el fracaso virológico en ausencia de fracaso clínico e inmunológico y con menor frecuencia fracaso inmunológico, en ausencia de fracaso virológico con o sin fracaso clínico.

- **Fracaso virológico sin evidencia de fracaso clínico e inmunológico.** No es infrecuente que algunos pacientes pediátricos con infección VIH por transmisión vertical estén clínicamente e inmunológicamente estables, durante largos periodos de tiempo a pesar de tener CVp detectable¹¹⁻¹⁴. Esta situación

poco frecuente, puede explicarse tanto por las características genéticas del paciente que no requerirían TAR (no progresor o progresor lento) como por la selección de variantes del virus con menor capacidad de replicación y/o virulencia. El TAR en estas condiciones sólo debe mantenerse si no se dispone de otra opción con capacidad de supresión de la CVp.

- **Fracaso clínico en pacientes con buena respuesta inmuno-virológica.** Los pacientes en esta situación requieren de una exhaustiva evaluación, pues no siempre nos encontramos ante un fracaso terapéutico. Es posible que los pacientes presenten manifestaciones clínicas durante las primeras semanas de tratamiento, resultado de una infección, o proceso neofornativo presente antes del TAR pero no diagnosticado. Otra de las situaciones que condiciona la presencia de infecciones oportunistas en pacientes con buena respuesta inmunológica y virológica es el **Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI, IRIS)**¹⁵⁻¹⁷, que pueden presentar los pacientes inmunodeprimidos durante semanas siguientes al inicio del TAR, y no requiere por lo general ni cambio ni interrupción del mismo. Los pacientes con SIRI no presentan una mejora tras interrupción del TAR, ni cambio del mismo. Por otro lado los niños con infección VIH por transmisión vertical presentan o pueden presentar afectación irreversible de determinados órganos, como pulmón y SNC, que son más frecuentes en aquellos con inmunodepresión grave y persistirán a pesar de estar recibiendo un TAR efectivo. Es importante descartar ante un fracaso clínico otros cuadros que pueden coincidir en niños infectados por el VIH, tales como la tuberculosis pulmonar, la malnutrición y enfermedades neoplásicas. Se han descrito algunos casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y candidiasis esofágica después de 6 meses de tratamiento, que no cumplen criterios de SIRI, ni de infección en periodo de incubación, en pacientes con una reconstitución inmunológica adecuada tras iniciar el TAR e inmunodepresión grave antes del inicio del mismo y que podría representar una alteración de la función inmunológica¹⁸.
- **Fracaso inmunológico o respuesta inmunológica pobre en pacientes con control completo de la replicación viral clínicamente estables o no.** En esta situación debe ser excluida en primer lugar un error de laboratorio en la determinación de los CD4 o de la CVp, así como una interpretación inadecuada de las cifras de CD4 en función de la edad del paciente. Otra consideración a tener en cuenta en relación a la CVp, es que no todas las técnicas amplifican de forma adecuada subtipos no B o no M del VIH-1, o VIH-2, y por lo tanto el

paciente este realmente en fracaso virológico e inmunológico.

Deben descartarse además otras causas que pueden afectar el recuento de linfocitos CD4 como fármacos (tenofovir, ddl, ZDV, corticoides, quimioterápicos) o enfermedades como TBC, sarcoidosis, hepatitis C, Síndrome de Sjogren o la malnutrición^{19,20}.

Los pacientes con inmunodepresión grave al inicio del TAR pueden tardar meses en conseguir una recuperación inmunológica completa, y es menos probable que la alcancen, presentando un elevado riesgo de progresión clínica a pesar de mantener una supresión completa de la CVp²¹.

Los pacientes con fracaso inmunológico y clínico, pero con control de la replicación viral, deben ser evaluados de forma preferente. En este grupo de pacientes debe descartarse la infección por sub-tipos del virus no-B o no-M o infección por el VIH-2. Esta situación es más frecuente en aquellos niños con inmunodepresión grave antes de iniciar TAR. Debe descartarse en estos pacientes además que presenten una malnutrición proteico-calórica, o una TBC.

9.1.2 Causas de fracaso del TAR

Las causas de fracaso del TAR pueden clasificarse en tres grupos según dependan del paciente, del tratamiento o del virus:

- **Factores dependientes del paciente.** El más importante es la adherencia, que constituye el mejor predictor de respuesta virológica. Cuando se detecta un fracaso virológico, es preciso evaluar exhaustivamente la adherencia. En los pacientes con niveles de viremia fluctuantes sin mutaciones de resistencia, debe sospecharse una adherencia incorrecta como la causa más probable del fracaso. Debemos sospechar asimismo problemas de adherencia o abandono del tratamiento en aquellos pacientes que presenten un rebrote importante de la carga viral a niveles similares a los previos al inicio del TAR. Sin embargo, la ausencia de mutaciones, no excluye que puedan existir poblaciones virales minoritarias no detectables por las pruebas de resistencia genotípicas convencionales, especialmente frente a fármacos de baja barrera genética (3TC, FTC, ITINN de primera generación). En pacientes pediátricos la formulación de algunos FAR, el número y tamaño de los comprimidos o cápsulas y las limitaciones dietéticas u horarias, pueden ser la causa de un

inadecuado cumplimiento de la pauta prescrita²²⁻²⁷.

Antes de iniciar el TAR de rescate hay que identificar las causas de mala adherencia y una vez identificadas buscar la solución con el fin de que no vuelvan a repetirse. En algunos casos puede ser útil una terapia directamente observada (DOT) domiciliaria, incluso ingresar al paciente junto a sus cuidadores, con el fin de observar directamente la toma de la medicación e identificar precozmente los posibles problemas, o bien supervisar la administración de los FAR en el domicilio^{28,29}. El nuevo tratamiento debe ser potente, cómodo y bien tolerado, y deberá supervisarse el cumplimiento del mismo en cada uno de los controles. No hay datos que confirmen que la adherencia sea mejor con pautas de rescate QD que con pautas BID por lo que nunca debe escogerse una pauta QD sólo para facilitar la adherencia, si no es la óptima para esa situación de rescate.

- **Factores relacionados con el fármaco.** Entre los factores que dependen del fármaco se considera en primer lugar la potencia del régimen terapéutico, la falta de niveles en sangre por malabsorción o interacciones medicamentosas, y los errores de dosificación. Los pacientes pediátricos requieren proporcionalmente dosis más altas de los FAR en relación al paciente adulto, debido a la diferente absorción de los FAR, composición corporal y , metabolismo, que además varían con la edad. Los errores de dosificación de los FAR son una casusa frecuente de niveles sub-terapéuticos de los mismos, que pueden ser los responsables del fracaso del tratamiento. Es preciso comprobar y ajustar la dosis de todos los FAR al peso y/o superficie corporal del paciente en cada visita. La absorción de los FAR está reducida en aquellos pacientes con vómitos y diarrea. Debe interrogarse al paciente y/o cuidadores en relación al consumo de otras sustancias, o fármacos, no olvidando los suplementos nutricionales, medicamentos naturales (hierba de San Juan). Por otro lado existen determinantes genéticos que están implicados en la farmacocinética y respuesta terapéutica de algunos FAR³⁰⁻³². La determinación de los niveles terapéuticos de los FAR, puede resultar útil en aquellos pacientes que reciben fármacos susceptibles de ser monitorizados.
- **Factores que dependen del VIH,** el más importante es la resistencia a los antirretrovirales, resultado de la interacción entre la capacidad replicativa y la diversidad del virus y la presión farmacológica. La resistencia a los FAR puede ser transmitida, de hecho algunos pacientes infectados por transmisión vertical presentan mutaciones asociadas a resistencia. Las mutaciones que confieren

resistencia a ITINN o determinadas mutaciones frente a ITIAN comprometen la eficacia de los tratamientos en pacientes que no han recibido TAR previo. La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso optimiza el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de los pacientes³³⁻³⁷. Los resultados más útiles se obtienen si esta prueba se realiza mientras el paciente está tomando el tratamiento al que ha fracasado. Las mutaciones detectadas en el genotipado están presentes con seguridad, sin embargo pueden estar presentes mutaciones no detectadas en poblaciones minoritarias (menores al 15-20% de la población viral total). Cuanto más tiempo transcurra entre la suspensión del TAR y la realización del genotipo más fácil es que desaparezcan las mutaciones, especialmente las que causan mayor deterioro en la fitness o capacidad replicativa viral. En aquellos casos en los que se disponga de estudios genotípicos previos es muy importante valorar la suma de todos los genotipos (genotipo acumulado), que ha demostrado mejorar la eficacia en la elección del nuevo régimen antirretroviral. Aunque para realizar el genotipado de VIH-1 es preferible disponer de una muestra con una CVp >1000 copias/mL, la rentabilidad de la prueba por debajo de este valor sigue siendo elevada, por lo que en ningún caso debe dejar de solicitarse el estudio de resistencias solo por este motivo. Actualmente se dispone de otras pruebas como el *Índice ponderado (score) de resistencia* genotípica para cada fármaco. La interpretación de las pruebas de resistencia genotípicas depende del número, tipo y patrón de mutaciones seleccionadas. En la actualidad se han desarrollado índices ponderados (scores) que definen la sensibilidad a determinados fármacos (ATV/r, SQV/r, LPV/r, TPV/r, y ETR) basados en datos extraídos de estudios realizados en la vida real. Algunos algoritmos de interpretación, como el español de la RIS (véase más abajo) o el de Stanford (disponible en <http://hivdb.stanford.edu/>), ponderan el peso de las mutaciones para todos los antirretrovirales. Otro parámetro es el *Cociente inhibitorio genotípico (CIG)* es la razón entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el número de mutaciones relevantes en el gen de la proteasa. Se considera un marcador predictivo de respuesta a un IP a pesar de que en él todas las mutaciones cuentan por igual. Otra aproximación disponible es el *cociente inhibitorio normalizado* que calcula la relación entre las concentraciones mínimas plasmáticas del fármaco y el número de veces por encima de la IC50 obtenido en el fenotipo viral. A pesar de su interesante valor teórico, no se ha establecido su uso en la práctica clínica. Se han desarrollado pruebas de resistencia genotípicas con mayor

sensibilidad: La *PCR alelo-específica*, *ensayo de ligación de oligonucleótidos*, *Ultradeep-sequencing* o *secuenciación de genomas individuales –SGI- (Single genome sequencing analysis)* son metodologías actualmente en investigación que permiten encontrar variantes virales minoritarias (o en baja cantidad, en porcentajes de la población viral del 0.1-15%) con mutaciones de resistencia, que no son detectadas mediante el genotipo estándar o poblacional. Está bien establecido, actualmente, que las mutaciones minoritarias condicionan la respuesta a un TAR basado en ITINN de primera generación (NVP o EFV). Esto es debido a que la presencia de una sola mutación produce resistencia de alto nivel al fármaco. Es la única situación en que hasta ahora se ha podido demostrar el impacto clínico de las mutaciones minoritarias. La presencia de variantes con K103N en un nivel superior a 2.000 copias/mL o >2% de la población viral se ha correlacionado con mayores tasas (OR 47.4) de fracaso virológico a EFV.

9.1.3 Objetivos del TAR en pacientes con fracaso terapéutico.

El objetivo terapéutico es conseguir de nuevo la supresión viral mantenida (<50 copias/mL). Para ello, se debe instaurar un nuevo régimen con tres fármacos plenamente activos siempre que esto sea posible, o sus equivalentes en caso de fármacos con actividad intermedia. En pacientes adultos no hay ningún dato respecto a pautas con sólo dos fármacos activos en TAR de rescate, a pesar de que potencialmente podrían ser suficientes en algunos escenarios de rescate precoz con escasa resistencia y siempre que incluyan un IP potenciado (IP-r) activo. Cuando no pueda disponerse de 3 fármacos activos se contará con otros que conserven la mayor actividad residual (estudio de resistencias) y tengan la mejor tolerancia posible. La información disponible en pautas de rescate en pacientes pediátricos es reducida, no obstante debido al menor número de opciones, algunos de los ensayos clínicos se han realizado con pautas con dos fármacos activos, y cuando uno de ellos ha resultado ser un IP nuevo potenciado, se han obtenido tasas de respuesta entre el 60-70%.

Siempre que sea posible no se debe retrasar el cambio del TAR de los pacientes en fracaso. En adultos infectados se han identificado cuatro factores asociados a eficacia virológica del TAR de rescate: recuento de linfocitos CD4 ≥ 100 células/ μ L (OR 2,1; IC 95%, 1,5 a 3,1), CVp basal $< 5 \log_{10}$ (OR 1,8; IC 95%, 1,2 a 2,6), haber recibido ≤ 10 FAR a lo largo de la vida (OR 2,4; IC 95%, 1,6 a 3,4) y disponer ≥ 2 fármacos activos en el nuevo régimen (OR 2,3; IC 95%, 1,6 a 3,3)^{38,39}. En todos los estudios de

rescate se han identificado como factores de mala respuesta, la CVp elevada (habitualmente definida como >100.000 copias/mL) y las cifras bajas de células CD4³³.

En pacientes con múltiples fracasos el objetivo de alcanzar una supresión completa de la carga viral, puede resultar poco factible. Esta situación no es infrecuente en la población pediátrica infectadas por el VIH donde el riesgo de fracaso es el doble que en la población adulta y en la que el 10% de los pacientes presentan fracaso a las tres clases de FAR, hecho especialmente frecuente en los adolescentes⁴⁰. No obstante estos pacientes pueden beneficiarse clínica e inmunológicamente del TAR. Esta situación favorece el acumulo de mutaciones y puede comprometer opciones futuras de TAR, no obstante puede optarse por pautas de tratamiento que reduzcan la replicación viral, a la espera de disponer de nuevos fármacos o mejoras del entrono del paciente que aseguren un adecuado cumplimiento.

9.1.4 Pautas de tratamiento en pacientes con Terapia de rescate.

La elección del nuevo tratamiento debe basarse en un cuidadoso análisis de las causas del fallo terapéutico previo, y la historia previa de TAR del paciente. Se debe considerar un cambio de tratamiento ante cualquiera de las circunstancias definidas en la [Tabla VII](#).

Antes de realizar cualquier cambio de TAR será imprescindible una estricta evaluación de la adherencia del paciente al tratamiento, de la posible toxicidad de la medicación con la consiguiente intolerancia, las potenciales interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los diferentes FAR que constituyen el régimen del paciente o con otros fármacos –o incluso alimentos- que pudiera estar tomando concomitantemente, siendo importante la utilización de la determinación de los niveles plasmáticos de FAR)⁴¹⁻⁴³. Así, si la causa del fallo radica en una pobre adherencia, en ausencia de resistencias demostrables, podría prescribirse el mismo régimen, siempre y cuando se analicen y resuelvan las causas del no cumplimiento pudiendo optar por una pauta mejor tolerada y más cómoda. Además, antes de cualquier cambio, deberá valorarse el número de comprimidos o cápsulas, su tamaño, la palatabilidad de la suspensión, etc. y discutir con el paciente y sus cuidadores cuan factible es un correcto cumplimiento del régimen terapéutico propuesto.

Se deberá revisar el historial de FAR y combinaciones del paciente, así como los estudios previos de resistencias genotípicas y/o fenotípicas. Previo al cambio se realizará un examen físico para evaluar el estado clínico del paciente, una determinación de CVp y porcentaje y recuento de linfocitos CD4, teniendo en cuenta

su evolución en el tiempo, además de un nuevo estudio de resistencias, genotípica y/o fenotípica, mientras el paciente aún está tomando TAR o hasta 4 semanas después de interrumpirlo. Finalmente, será imprescindible evaluar las posibilidades futuras de TAR y la urgencia de la modificación del TAR en el paciente objeto del estudio, antes de decidir cualquier cambio.

A la hora de diseñar una nueva pauta de TAR, debe sustituirse el mayor número de fármacos posible, con la premisa de no dejar nunca un solo fármaco potencialmente activo, pues se anticipa el fracaso virológico y favorece la anulación de la actividad del fármaco introducido. La nueva combinación debe incluir siempre que sea posible, un mínimo de 3, fármacos activos, escogidos siguiendo las mismas recomendaciones básicas que para la terapia de inicio; en pacientes con múltiples fracasos el nuevo régimen debe incluir un mínimo de 2 FAR totalmente activos. Se tendrá en cuenta el riesgo de resistencias cruzadas, que pueden llevar a la situación de que un fármaco, que el paciente nunca haya recibido no sea una opción válida u óptima. Cuando el cambio se deba a un fracaso clínico por deterioro neurológico, el nuevo régimen deberá incluir fármacos que penetren en el SNC, entre los que destacan zidovudina, abacavir, estavudina, lamivudina, nevirapina, efavirenz⁴⁴⁻⁴⁶. Aunque no está claro el momento de cambiar, en el paciente con fracaso, en el estudio PENTPACT 1 se ha observado que una pauta de fracaso con ITINN, favorece la selección precoz de resistencias a los ITIAN utilizados, a diferencia de una pauta con IP potenciados. (PENTPACT 1)⁴⁷.

La actitud ante el fracaso terapéutico será diferente ante el paciente que se encuentre ante el primer fallo y aquel con varios fracasos previos, situación mucho más compleja en la que se aconseja consultar a un Centro de Referencia o especialista en infección VIH pediátrica. A pesar de que en pacientes multitratados es más difícil conseguir un control completo de la replicación viral, es posible observar beneficios clínicos e inmunológicos aún a expensas del riesgo de desarrollo progresivo de resistencias¹⁴.

En los ensayos iniciales de rescate en niños con experiencia previa en IP, los resultados virológicos fueron pobres incluso con combinación de 2 IP. En la actualidad, tras la introducción de los nuevos IPs, LPV/r^{48,49} primero, seguidos de TPV⁵⁰ y DRV⁵¹ potenciados en el tratamiento de los pacientes pediátricos, más de la mitad de los pacientes consiguen un control completo de la replicación viral a pesar de presentar mutaciones asociadas a resistencia a las tres familias de FAR.

9.1.4.1 Terapia de rescate en pacientes con fracaso precoz.

Se incluye en este apartado a aquellos pacientes que fracasan al primer y segundo TAR.

Normalmente se trata de pacientes sin resistencias o con pocas resistencias a cualquiera de las 3 familias de FAR. El objetivo principal debe ser conseguir una CVp indetectable mediante una pauta de TAR basada en la historia de ARV del paciente y el resultado del estudio de resistencias realizado.

Los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia de diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales en tratamientos de segunda línea son escasos. El objetivo terapéutico sigue siendo la supresión completa de la replicación viral (CVp<50 copias/mL). Los cambios precoces evitan acúmulo de mutaciones y permiten secuenciar fármacos incluso dentro de cada familia. Con los antirretrovirales actualmente disponibles resulta sencillo diseñar un TAR de rescate aunque siempre se debe contar con una prueba de resistencias y tropismo del VIH.

En el caso de pacientes que iniciaron el tratamiento con tres ITIAN, las mutaciones más frecuentes son M184V/I con TAMs si el esquema incluía ITIAN timidínicos o la K65R (TDF) o L74V y Y115F (ABC), si el TAR incluía ITIAN no timidínicos.

Si el fracaso es con una pauta con 2 ITIAN y 1 ITINN una única mutación (p.e. K103N, L100I, Y181C) es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP. El patrón de mutaciones es distinto según la pauta incluyera NVP (Y181C, K103N, G190A, K101E, A98G) o EFV (K103N, L100I, Y188L, G190A, K101E). El fracaso virológico se acompaña habitualmente de otras mutaciones a ITIAN (M184V, L74V o K65R) con una incidencia superior a lo que ocurre cuando el primer régimen está compuesto por 2 ITIAN y 1 IP/r. Un cambio precoz evita la acumulación de mutaciones de resistencia que comprometería la eficacia de los ITINN de nueva generación. En este escenario la utilización de ETR puede estar comprometida según el patrón de mutaciones seleccionado (véase más adelante). Aunque ha existido debate sobre si los fracasos a NVP seleccionan mayor resistencia frente a ETR que los fracasos a EFV, en el análisis con mayor poder estadístico realizado sobre un estudio aleatorizado (estudios DUET, con 599 pacientes tratados) los fracasos previos a NVP no se asociaron con peor respuesta a ETR que los fracasos a EFV³³.

El uso de IP/r en el primer TAR ha reducido significativamente el número de fracasos virológicos y la selección de mutaciones frente a los IP y los fármacos acompañantes. Todos los IP/r tienen una elevada barrera genética y, de hecho,

sólo excepcionalmente aparecen mutaciones primarias y secundarias frente al IP en un primer fracaso virológico, aunque nunca condicionan resistencia fenotípica al IP. El desarrollo de resistencias en los IP es un proceso gradual que requiere el acúmulo de varias mutaciones en el gen de la proteasa. Existen mutaciones seleccionadas específicamente por un IP (no potenciado) que no presentan resistencias cruzadas con otros IP (se consideran mutaciones específicas, signature mutations): D30N (NFV), I47A y L76V (LPV), G48V (SQV), I50L (ATV) o I50V (FPV y DRV) y alguna de ellas puede, por el contrario, producir hipersusceptibilidad a otros IP: la I47A confiere elevada resistencia fenotípica a LPV (>100 veces), resistencia cruzada con FPV e hipersusceptibilidad a SQV; la I50L causa hipersusceptibilidad a todos los IP excepto ATV, o la I50V causa resistencia a LPV, FPV y DRV e hipersusceptibilidad a TPV. Otras mutaciones, en cambio, causan resistencia cruzada a la mayoría de IP (I54L, I84V). La continua aparición de nuevas mutaciones obliga a consultar las bases de datos específicas con información actualizada sobre patrones de resistencia y su significado clínico (Los Álamos, Universidad de Stanford o la Plataforma de Resistencias de la RIS). El rescate de un tratamiento a dos ITIAN más un IP/r debe realizarse con 3 fármacos activos que pueden incluir ITINN, ITIAN, IP/r y otros de las nuevas familias.

Con frecuencia, el fracaso virológico del primer tratamiento antirretroviral puede seleccionar mutaciones de resistencia (M184V, K65R, L74V, etc.) que comprometen la actividad de ABC y parcialmente, también TDF. Ello obligaba utilizar ITIAN timidínicos (ZDV especialmente, o d4T) en los tratamientos de segunda línea que se han asociado con toxicidad crónica y a menudo irreparable (toxicidad mitocondrial, lipoatrofia, resistencia insulínica y otras alteraciones metabólicas). Actualmente se evita, en la medida de lo posible, el uso de estos análogos timidínicos, que son sustituidos por fármacos de las nuevas familias en su lugar.

Si se pretende utilizar un IP/r, DRV/r ha demostrado ser más eficaz que LPV/r en determinadas situaciones en este entorno de rescate “precoz” o con fracaso limitado a pautas previas⁵², no obstante DRV/r sólo está indicado en pacientes pediátricos de edad ≥ 6 años. DRV/r, en adultos en terapia de rescate y con escasas resistencias acumuladas a los IP, ha demostrado ser un fármaco potente en QD (ODIN)⁵³. Debemos, además, buscar aquel régimen – de entre los potencialmente posibles para cada caso – que sea de más fácil cumplimiento. Una aproximación en la nueva combinación terapéutica tras un primer fracaso del

tratamiento, podría ser la siguiente: en niños que fracasan a una terapia de inicio con 2 ITIAN y 1 ITINN, la opción más razonable sería un cambio a 2 ITIAN nuevos y 1 IP potenciado. En los niños que han fracasado a un régimen de 2 ITIAN y 1 IP, se podría optar por una pauta de 2 ITIAN nuevos y 1 ITINN, o a un régimen con triple terapia que incluya 1 ITIAN nuevo, 1 ITINN y 1 IP potenciado, en caso que no se disponga de 2 ITIANs activos (**Tabla VIII**). En caso de utilizar un régimen de rescate con 2 ITIANs y 1 ITINN, la elección de los ITIANs debe basarse en el estudio genotípico y será crucial para evitar la aparición de resistencias y el consiguiente nuevo fracaso. Otra opción, puesto que es común una disminución de susceptibilidad con aumento de la IC_{50} , sería el aumento de la dosis como se ha sugerido para lopinavir/ritonavir y del que existe alguna pequeña experiencia pediátrica⁴⁸. En los pocos casos pediátricos que han sido tratados de inicio con 3 ITIANs se podría optar por 2 ITIANs nuevos y 1 ITINN, o por 2 ITIANs y 1 IP. En caso que el paciente presente mutaciones que afecten a las tres familias de fármacos, la situación es compleja y deberán seguirse las recomendaciones que proponen en el siguiente punto (**Tabla VIII**).

9.2.2-Terapia de rescate en pacientes con múltiples fracasos o fracaso avanzado. (Pacientes multitrados, y con ≥ 3 TARs previos).

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se ha denominado terapia de rescate avanzado. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de FAR más utilizadas: ITIAN, ITINN e IP. Sin embargo, en los estudios genotípicos, todavía existen algunos FAR que conservan actividad moderada o elevada frente al VIH.

El objetivo de una CVp indetectable debe mantenerse, aún cuando debemos asumir que es posible que nos tengamos que conformar en mantener al paciente en la situación clínica e inmunológica más estable posible, con el régimen que genere el menor número de resistencias y no limite opciones terapéuticas futuras. Se puede valorar mantener un régimen fallido a pesar de las resistencias presentes y el persistente aumento de CVp, con el objetivo de conseguir un relativo beneficio clínico e inmunológico, posiblemente en relación al descenso de la capacidad de replicación viral^{54,55}. En pacientes con varias mutaciones de resistencia a los ITIANs, puede optarse por mantener monoterapia con lamivudina o emtricitabina, o tratamiento con 3TC o FTC en combinación con uno o más ITIANs (ZDV, d4T, abacavir o tenofovir). Por el contrario, mantener efavirenz o nevirapina en pacientes que han fracasado al TAR que incluía estos fármacos compromete la actividad futura de la etravirina, y del mismo modo en pacientes con fracaso a regímenes que contienen un IP, mantener

éste puede comprometer la actividad de nuevos IPs. La interrupción del tratamiento en estos pacientes no se recomienda, puesto que puede suponer un aumento de CVp, un descenso de CD4 e incrementar el riesgo de progresión de la enfermedad^{56,57}.

Actualmente se dispone de 23 FAR para el tratamiento de la infección VIH en los adultos, de los cuales 16 tienen indicación pediátrica. En pacientes con múltiples fracasos y con riesgo de progresión a sida, puede valorarse la prescripción como uso compasivo de los nuevos FAR⁵⁸, a pesar de no disponer de información sobre la dosis más adecuada en niños. La utilización de los FAR no aprobados, debe realizarse en colaboración con un pediatra especialista, y tras solicitar la autorización a los tutores y e informar a las autoridades sanitarias. Entre los FAR no autorizados en pacientes pediátricos están: Tenofovir, etravirina, raltegravir, maraviroc, y sólo pueden prescribirse en mayores de 6 años: atazanavir, efuvirtide, darunavir, fosamprenavir y tipranavir^{50,51,59-62}. Otros FAR pueden a través de programas de uso compasivo o acceso expandido.

La combinación de 4 o más FAR dificulta la adherencia y favorece las interacciones, por lo que no se recomienda su uso en pediatría a pesar de que algunas series de casos indiquen que pueden ser útiles⁶². En caso que se realizase, sería imprescindible la monitorización de niveles plasmáticos de los FAR susceptibles de monitorización. En cuanto a la reutilización de fármacos que el paciente haya tomado previamente, deberemos tener presente que la familia de ITIAN (y especialmente 3TC, d4T y TDF) es la que presenta una mayor actividad residual con disminución del *fitness* viral –incluso mayor que la de IP- y que los ITINN no serán nunca útiles como tratamiento de rescate en pacientes que los hayan recibido previamente y fracasado (a excepción, posiblemente, de los de 2ª generación) (**Tabla VIII**).

TABLA VII- Definición de fracaso terapéutico en pacientes VIH pediátricos

Fracaso virológico	• Respuesta incompleta: descenso de CV <1 log a las 8-12 semanas del inicio del régimen o CV detectable (> 200 copias/ml) a los 6 meses de su inicio; o por encima del nivel de detección después de 12 meses de tratamiento. • Rebote viral: detección repetida de viremia (>1000 copias/mL) en el paciente con previo control completo de la replicación viral. Se definen blips o repuntes aislados de la CVp CVp <1000
----------------------------------	---

	copias/mL, seguidas en controles posteriores de supresión viral completa.
Fracaso inmunológico	• Respuesta inmunológica incompleta. Definida como un incremento inferior al 5% en el porcentaje de linfocitos CD4 en niños < 5 años con criterios de inmunodepresión grave (linfocitos CD4<15%), o un incremento ≤ 50 linfocitos CD4/mm³ respecto al recuento basal en niños de edad ≥ 5 años, con inmunodepresión grave (linfocitos CD4 <200/mm³). • Deterioro inmunológico. Definido como una disminución de 5 puntos del porcentaje de linfocitos CD4 en relación al basal en pacientes de cualquier edad, o una disminución respecto al recuento basal del número absoluto de linfocitos CD4 en niños de edad ≥ 5 años.
Fracaso clínico	• Deterioro progresivo del neurodesarrollo (definido a su vez por la presencia de dos o más de los siguientes ítems: detención del crecimiento cerebral, deterioro de la función cognitiva constatado mediante pruebas psicométricas o disfunción motora). • Estancamiento pondero-estatural sin otra causa aparente a pesar de un aporte nutricional adecuado. • Recurrencia de enfermedades definitorias de SIDA u otras infecciones graves.

Tabla VIII. Resumen tratamientos de rescate

Tratamiento inicial	Tratamiento de rescate
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIANs (según TR) ¹ + 1 IPr
2 ITIANs + 1 IP	2 ITIANs (según TR) ¹ + 1 ITINN 2 ITIANs (según TR) ¹ + 1 IP-r ¹ 1 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP-r (según TR) ¹

3 ITIANs	2 ITIANs nuevos¹ + 1 IPr ó 1 ITINN 1 ITIAN nuevo¹ + 1 IPr + 1 ITINN
Pacientes con fracaso a ITIAN, ITINN e IP	Consulta con Centro de referencia: >1 ITIANs (según TR)¹ + 1 IP-r (TR)¹ 1 ITIANs¹ + 2 IP-r (LPV-r +SQV, LPVr+ATZ) Considerar añadir T-20, ETR o Raltegravir • ITIAN(s)¹ + IPr (DRV o TPV)¹ + ETR ITIAN(s)¹ + IPr (DRV o TPV)^{1,2}+ T-20 y/o Maraviroc y/o raltegravir. • Si el paciente no tolera IP-r: ITIANs + T-20+ y/o raltegravir/inInt y/o maraviroc. • Pacientes sin opciones o con problemas de adherencia: - o 3TC o FTC con o sin 1-2 ITIAN

¹Decisión basada en el resultado del estudio de resistencias.

²La administración de TPV-r + Etravirina está contraindicada.

Recomendaciones:

- El objetivo del TAR de rescate es conseguir y mantener la supresión viral, medida por una CVp indetectable (<50 copias/mL) (A-I).
- En aquellos pacientes en los que no se pueda conseguir una supresión viral completa y mantenida, el objetivo del TAR de rescate es mantener o restaurar la función inmune (recuento o porcentaje de linfocitos CD4), evitar la progresión de la enfermedad VIH y preservar futuras opciones de TAR (A-II).
- Todos los pacientes en fracaso deben ser evaluados para determinar las causas del mismo con especial énfasis en la adherencia, resistencias a los FAR, malabsorción, e interacciones, que han de solventarse previo al cambio (A-II).
- El TAR nuevo debe contener 3 FAR totalmente activos según los estudios de resistencias o su equivalente, si se incluyen fármacos parcialmente activos (A-I).
- El cambio del TAR en pacientes pediátricos debe efectuarse de modo precoz, para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al

nuevo tratamiento (A-II).

- Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para diseñar el mejor régimen alternativo (A-II). El estudio de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz tras la suspensión. Si se dispone de tests genotípicos previos, se debe tener en cuenta el conjunto de mutaciones detectadas (genotipo acumulado) (A-II).
- En la elección del nuevo TAR se deben analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas (B-II).

- En niños que fracasan a una terapia de inicio con 2 ITIAN y 1 ITINN, la opción más razonable sería un cambio a 2 ITIANs nuevos y 1 IP potenciado. En los niños que han fracasado a un primer régimen de 2 ITIANs y 1 IP, se debe optar por una pauta de 2 ITIANs nuevos y 1 ITINN, o si no es posible por un régimen con 1 ITIAN nuevo, 1 ITINN y 1 IP nuevo potenciado. En los pocos niños existentes que han sido tratados de inicio con 3 ITIANs, se podría optar por 2 ITIANs nuevos y 1 ITINN, ó por 2 ITIANs y 1 IP. En el niño con múltiples fracasos, el rescate es complejo y requiere consulta con Centro de referencia (All).
- Deben evitarse los análogos de timidina en el tratamiento de rescate si existen otras alternativas (All).
- No se recomienda suspender definitivamente el TAR en pacientes con fracaso virológico avanzado y sin opciones terapéuticas de rescate, incluso aunque reciban pautas con resistencia demostrada (B-II). En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en FAR que disminuyan la capacidad replicativa viral y no añadan más resistencia a la ya existente (ejemplo: 3TC o FTC o TDF) y deben vigilarse estrechamente las cifras de linfocitos CD4 y la CVp (B-II).
- El tratamiento de los pacientes con fracaso virológico avanzado es complejo. Es recomendable, consultar con un pediatra, clínico o virólogo con experiencia en resistencias y TAR de rescate que tenga acceso expandido, a fármacos de uso restringido en Ensayos Clínicos o a través de programas de uso compasivo o acceso expandido si éstos pueden ser

útiles para conseguir un TAR individualizado con las máximas posibilidades de éxito (C-III).

9.2 Simplificación del TAR.

Se entiende por simplificación del TAR el cambio de una terapia con la que se ha conseguido la supresión virológica completa de manera prolongada (habitualmente durante más de 6 meses), por otra que mantenga dicha supresión y que permita reducir la complejidad del régimen, mejorando así el cumplimiento y la calidad de vida del paciente y, en ocasiones, disminuyendo la toxicidad. Se puede simplificar el TAR reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, y/o eliminando restricciones alimentarias.

En el paciente adulto, la mayoría de estudios de simplificación parten de pautas que incluyen IP antiguos no potenciados, que son sustituidos por un ITINN o por ABC: existen diversos ensayos clínicos aleatorizados⁶⁴⁻⁶⁹, que reportan resultados virológicos equivalentes o superiores del régimen simplificado, que se atribuyen a un mejor cumplimiento. La simplificación con ABC (tres ITIAN) asociaría un mayor riesgo de fracaso virológico a medio y largo plazo, sobretudo en pacientes que hayan recibido previamente terapias subóptimas con ITIANs, desarrollando mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. Asimismo, y de forma global, se observan mejorías en el perfil lipídico y en los marcadores de resistencia a la insulina de los pacientes que simplifican su tratamiento con un ITINN o ABC. Las alteraciones en la distribución de la grasa corporal no mejoran de forma significativa. Por otro lado, se han comunicado recientemente los primeros estudios de simplificación desde un TAR que incluye un IP a ATV⁶⁹, con mayor eficacia virológica y mejoría en el perfil lipídico de los pacientes que simplificaron respecto al grupo control. El ATV es el primer IP que permite la dosis única diaria (QD), y muestra un buen perfil metabólico al compararlo con el resto de IP. En adultos con fracaso precoz a una pauta sin IP y en ausencia de mutaciones primarias a los IP, el IP de elección es DRV-r QD ya que ha demostrado en un ensayo clínico randomizado (ODIN)⁵³, ser tan efectivo como su administración BID⁵². En adolescentes de edad superior o igual a 12 años sin experiencia previa a IP o sin mutaciones asociadas a resistencia a DRV, podría plantearse la administración de DRV-r en QD, que ha demostrado ser efectivo en administración QD en pacientes naive de edad superior o igual a 12 años (DIONE)⁷⁰, como alternativa a ATV-r.

Otra posibilidad de simplificación del tratamiento, especialmente indicada en aquellos pacientes con toxicidad a los ITIAN, con buenos resultados en adultos sin

mutaciones basales a los IP, es la monoterapia con FAR de esta familia. Existen varias publicaciones con monoterapia con LPV-r⁷¹, ATZ-r⁷², DRV-r⁷³ (OK, OREY, MONET). La experiencia en pacientes pediátricos es muy limitada, pero con buenos resultados⁷⁴⁻⁷⁶. Esta es una estrategia que debería ser contemplada en pacientes pediátricos en el marco de un ensayo clínico controlado en pacientes con control de la replicación viral completo y sin mutaciones en el gen de la proteasa⁷⁷⁻⁷⁹. En pacientes adultos, existe evidencia de buenos resultados virológicos con simplificación a regímenes QD como ddl+FTC+EFV⁸⁰ o TDF+3TC+EFV⁸¹, u otros que se han utilizado como terapia de inicio. Cabe recordar también la no conveniencia de combinar ddl y TDF, por interacciones farmacocinéticas a nivel intracelular que conducen a una caída paradójica de los linfocitos CD4 y a una mayor toxicidad asociada a ddl^{82,83}.

En el paciente pediátrico, la experiencia con simplificación de TAR es escasa. Dos series de casos pocos casos (de 17 y 28 pacientes, respectivamente)^{84,85} analizaron la simplificación de un TAR con IP a EFV: la tolerancia al nuevo tratamiento fue buena, la respuesta virológica se mantuvo en la práctica totalidad de los pacientes y se observó una mejoría en los valores plasmáticos de lípidos (disminuciones significativas de los niveles de colesterol –total y LDL–, triglicéridos y de la ratio colesterol total/HDL), aunque no en la lipoatrofia⁸⁶. El único estudio pediátrico de simplificación a NVP incluyó a 7 pacientes: se mantuvo la supresión de la replicación viral en 6 de 7 niños a los 12 meses y se observaron mejorías moderadas en los niveles de colesterol total y HDL⁸⁷. Dos estudios han analizado la simplificación a ABC. En el primero⁸⁸, 20 niños en primera línea de TAR simplificaron desde el IP a ABC; después de un seguimiento medio de 108 semanas, la carga viral se mantuvo por debajo de 50 copias/ml en 19 de 20 pacientes, siendo la excepción un adolescente con mala adherencia. Observaron asimismo reducciones significativas en los niveles de colesterol total y LDL, y de triglicéridos. En el segundo⁸⁹, de diseño muy parecido, 8 pacientes pediátricos simplificaron también a ABC, sin repercusión alguna en el control virológico al año de seguimiento y con descensos en los niveles plasmáticos de colesterol total y triglicéridos. En ambos estudios, la ausencia de fracasos previos y de tratamientos subóptimos con ITIANs se definió como uno de los criterios de inclusión. Sólo un estudio⁹⁰ ha analizado la simplificación desde un IP a ATZ potenciado con RTV en dosis única diaria en la edad pediátrica: 4 de 11 pacientes, la mayoría adolescentes, experimentaron un fracaso virológico a los pocos meses de la simplificación que los autores atribuyen a una actividad subóptima de la combinación de TAR y/o a una posible infradosificación de ATZ.

El paso a una toma única diaria y el uso de coformulaciones de ITIANs son una estrategia de simplificación válida en pediatría, generalmente en el paciente

adolescente que recibe dosis plenas de TAR. De entre los FAR disponibles en nuestro país para la edad pediátrica, los siguientes permiten la dosis única diaria: ABC y 3TC⁹¹, ddl, FTC y EFV. Otros antirretrovirales, aprobados en pediatría para pacientes de edad igual o superior a 6 años, se pueden administrar asimismo una vez al día: ATZ y DRV (mayores de 12 años) potenciados con RTV. A pesar de que existen estudios con FPV, en pacientes sin experiencia a IPs potenciado con ritonavir, no está recomendado en QD en pacientes pediátricos. Otro fármaco que se administra una vez al día es tenofovir (TDF), que actualmente puede indicarse en adolescentes que hayan completado su desarrollo puberal y como ITIAN alternativo. En el adulto, la NVP tiene indicación en dosis única diaria (QD). Las coformulaciones disponibles de ITIAN son las siguientes: 3TC+ABC, FTC+TDF, ZDV+3TC y ZDV+3TC+ABC. Algunas pautas de TAR en dosis única diaria han sido ensayadas en pacientes pediátricos, aunque no siempre en el contexto de una simplificación. McKinney y cols⁹² utilizaron ddl+FTC+EFV como primera línea de TAR en 37 niños (rango de edad: 3-21 años): a los 2 años de seguimiento, el 85% y el 72% de los pacientes mostraron cargas virales por debajo de 400 y 50 copias/ml, respectivamente. Un estudio holandés⁹³ utilizó 3TC+ABC+ddl+EFV como primera o segunda línea de tratamiento en un grupo de 36 pacientes pediátricos (rango de edad: 3 meses a 18 años): se objetivó carga viral indetectable en dos tercios de los casos, a los dos años de seguimiento. Finalmente, en el estudio RONDO⁹⁴, 14 pacientes simplificaron a ABC+3TC+LPV/r QD, con excelentes resultados virológicos a los 12 meses de seguimiento, aunque fueron necesarios reajustes de la dosis de LPV/r en 6 pacientes y un intenso trabajo para optimizar la adherencia al TAR.

Recomendaciones:

- **Es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se debe simplificar y la estrategia a seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Sólo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico (A-I).**
- **Los pacientes con supresión viral prolongada (≥ 6 meses) y buena adherencia ($>90\%$) son los mejores candidatos a simplificación (B-II).**
- **En simplificación, las pautas de dosis única diaria se limitarán a los fármacos antirretrovirales cuya indicación pediátrica contemple esta posibilidad o en niños adolescentes que estén recibiendo dosis de adultos (A-II).**
- **En pacientes en tratamiento con un IP/r+2 ITIAN que no han tenido fracasos previos se puede sustituir el IP por EFV o NVP o ABC. El cambio a un tratamiento en un único comprimido añade ventajas adicionales de adherencia (A-III).**
- **No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos con ITIAN (A-I) y está contraindicada la simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddl (A-II).**
- **En pacientes en su primera pauta terapéutica con IP y con CVp indetectable se puede simplificar a una pauta QD como EFV+TDF+3TC (o FTC), EFV+ddl+3TC (o FTC), o ATV/r+TDF/FTC o ATV+ABC/3TC (B-II).**
- **Los pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVp indetectable ≥ 6 meses, adherencia excelente y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN podrían beneficiarse de una simplificación a monoterapia con LPV/r (BID) o DRV/r (QD) (C-III).**
- **Otras posibles pautas de simplificación en pacientes pediátricos no deben ser consideradas en la práctica clínica habitual (A-III).**

9.3 Interrupción del TAR.

La interrupción programada de TAR se planteó inicialmente en dos contextos distintos: 1) En el paciente en multifracaso, para potenciar una reversión en las mutaciones a la cepa de VIH *wild-type* y mejorar la respuesta a un nuevo TAR; 2) En el paciente con carga viral indetectable: 2a) Para estimular la respuesta inmune celular específica al VIH mediante ciclos *on-off* de TAR (autoinmunización) y 2b). Para reducir

la exposición a TAR, disminuyendo la toxicidad que asocia y el gasto sanitario, y mejorando la calidad de vida del paciente (*vacaciones terapéuticas*).

Numerosos estudios en adultos han comunicado fracasos sucesivos en los tres contextos clínicos planteados. En el paciente en mult fracasado, la interrupción no ha demostrado beneficio virológico o inmunológico y, al contrario, se ha asociado a progresión de la enfermedad⁹⁵⁻⁹⁸; sí se justifican las interrupciones parciales de TAR cuando no existe riesgo inmediato de progresión clínica. Éstas consisten en mantener sólo los ITIAN a los que el virus es resistente, con la intención de perpetuar las mutaciones que condicionan una baja capacidad replicativa (ej: M184V, asociada a resistencia a 3TC), hasta disponer de nuevos fármacos de rescate⁹⁹. Las pautas de autoinmunización han sido capaces de generar una respuesta inmune-específica contra el VIH, sin embargo ésta no ha sido suficiente para controlar la replicación del VIH-1 en la mayoría de los casos^{100,101}. Finalmente, los diversos ensayos clínicos con *vacaciones terapéuticas*, en que generalmente el criterio para interrumpir o reiniciar el TAR era el nivel de linfocitos CD4, han comunicado mayor morbimortalidad en los pacientes que interrumpían TAR^{102,103}. A pesar de los categóricos resultados del estudio SMART¹⁰², con más de 5400 pacientes incluidos, algunos autores sugieren que, con puntos de corte más altos para reiniciar TAR (<350 linfocitos CD4 /mm³) y especialmente en pacientes con cifras *nadir* normales de linfocitos CD4, las *vacaciones terapéuticas* podrían ser consideradas en, situaciones especiales, una opción de tratamiento de la infección VIH¹⁰²⁻¹⁰⁵.

En Pediatría, la experiencia con interrupción programada de TAR es mucho más limitada. Se han reportado dos series de casos incluyendo ciclos con y sin tratamiento (*on-off*): semanales en 3 niños africanos en situación de inmunodepresión grave¹⁰⁶, y progresivos en la duración en 14 pacientes americanos, con un aumento en la respuesta inmuno-específica pero también con selección de nuevas mutaciones asociadas a resistencia¹⁰⁷. Por otro lado, estudios retrospectivos han analizado las interrupciones de TAR en pacientes pediátricos en fallo virológico o *vacaciones terapéuticas* e interrupciones prolongadas no programadas por varias causas en 71 niños de la Cohorte CHIPS¹⁰⁸. Se ha comunicado también un estudio de casos (n=12) y controles (n=13) en pacientes interrumpidos tras una respuesta óptima a primera línea de TAR, con seguimiento a 3 años¹¹⁰. La interrupción del tratamiento en pacientes que iniciaron el TAR durante las primeras semanas de vida, tiene mejores resultados, y permite que la mayoría de niños puedan mantenerse durante largos periodos sin TAR, ni progresión de la enfermedad¹⁰⁹⁻¹¹². Aunque, globalmente, el número de pacientes es pequeño, sus características muy heterogéneas y los diseños de los estudios muy distintos, destaca la ausencia de eventos clínicos definitorios de

sida, excepto en cinco pacientes de la Cohorte CHIPS que interrumpieron en situación de inmunodepresión grave (mediana de linfocitos CD4 del 6%)¹⁰⁸.

Finalmente, están en marcha dos ensayos clínicos randomizados de interrupción de TAR guiada por los niveles de linfocitos CD4 en pacientes pediátricos tratados en infección crónica. En los primeros resultados del estudio BANA-02¹¹², en curso en Botswana, hasta 44 pacientes habían interrumpido el TAR después de, al menos, 3 meses de porcentajes normales de linfocitos CD4; según protocolo, los pacientes debían reiniciar TAR si ocurrían enfermedades definitorias de sida o el porcentaje de linfocitos CD4 caía por debajo del 25%. La duración máxima de interrupción había sido de 14 meses y no se hallaron diferencias en los eventos clínicos entre los dos brazos (interrupción y tratamiento continuo). Los resultados del Estudio PENTA 11 (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm>)¹¹², un ensayo clínico aleatorizado en qué el criterio inmunológico para interrumpir y reiniciar TAR (en menores/mayores de 7 años) se sitúa en cifras porcentuales de linfocitos CD4 del 30/25% y 20/20%, respectivamente no evidenció eventos de sida en los pacientes que interrumpieron el tratamiento y sólo se constataron diferencias en el recuento de linfocitos CD4, que fue menor en el grupo sin TAR. Los pacientes con nadirs de CD4 bajos, presentan una pérdida más rápida de éstas células tras la interrupción, por el contrario los pacientes de menor edad y nadir de CD4 altos, toleraron bien la interrupción del TAR con una buena recuperación del porcentaje de los CD4¹¹². En este estudio, basado en los datos de adultos, el comité de monitorización recomendó reiniciar TAR, tras una mediana de 2 años sin TAR y un seguimiento de 5 años, no se hallaron diferencias en la cifra y porcentaje final de CD4 ni en la proporción de pacientes con supresión virológica¹¹³.

En contraposición, la **interrupción NO programada** de TAR es relativamente frecuente en la práctica clínica en pediatría, y obedece a infecciones agudas, que asocian vómitos y/o diarreas, y que no permiten un buen cumplimiento de TAR. En este contexto, la mejor conducta es interrumpir a la vez todo el TAR, durante las primeras 24-72 horas. En las situaciones, en qué la interrupción puede planificarse, como en el caso de una cirugía programada, o peticiones familiares por distintas razones que hacen imposible que el paciente tome de forma adecuada el TAR (colonias, vacaciones fuera de casa, etc), debe actuarse de la misma manera, excepto si el régimen TAR incluye un ITINN (NVP y EFV) que tienen una mayor vida media plasmática que el resto de FAR y la interrupción súbita de TAR generaría una situación de monoterapia funcional, con el consiguiente riesgo de desarrollo de mutaciones asociadas a resistencia a dichos fármacos. En estos casos, se recomienda interrumpir el ITINN dos-tres semanas antes que el resto de FAR del régimen en el caso de la

nevirapina y 4 semanas antes con efavirenz o, si no, sustituir el ITINN por un IP un mes antes de la fecha prevista de interrupción de TAR. Debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes cuyo régimen contenga nevirapina que deberá ser reintroducida escalando la dosis, al igual que cuando se inicia por vez primera la toma de este fármaco (las dos primeras semanas la mitad de la dosis que será aumentada pasado este tiempo).

Recomendaciones:

- **Actualmente la interrupción de TAR en el niño no debe plantearse en la práctica clínica habitual y sólo se justifica en el contexto de ensayos clínicos (A-I).**
- **No se deben realizar interrupciones estructuradas del TAR en situaciones de fracaso virológico con el objetivo de aumentar la eficacia del tratamiento de rescate (A-I).**

Bibliografía:

1. Fraaij PL, Verweel G, van Rossum AM, et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):604-608.
2. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2471-2480.
3. Resino S, Resino R, Micheloud D, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):862-869.
4. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Disponible en <http://www.hivatis.org> . Acceso en Agosto 2011.
5. Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS*. 2008;22(2):249-255.
6. Ribaud HJ, Lennox J, Currier J, et al. . Virologic failure endpoint definition in clinical trials: is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? an analysis of ACTG Studies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 8-11, 2009. Montreal, Canada. Abstract 580.

7. Lee KJ, Shingadia D, Pillay D, et al. Transient viral load increases in HIV-infected children in the U.K. and Ireland: what do they mean? *Antivir Ther.* 2007;12(6):949-956.
8. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(10):1082-1090.
9. Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS.* 2004;18(7):981-989.
10. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS.* 2002;16(7):1039-1044.
11. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS.* 2006;20(2):207-215.
12. de Martino M, Galli L, Moriondo M, et al. Dissociation of responses to highly active antiretroviral therapy: Notwithstanding virologic failure and virus drug resistance, both CD4+ and CD8+ T lymphocytes recover in HIV-1 perinatally infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(2):196-197.
13. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2000;181(3):946-953.
14. Kovacs A, Montepiedra G, Carey V, et al. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis.* 2005;192(2):296-302.
15. Boulware DR, Callens S and Pahwa S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2008, 3:461-467.
16. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009;23(9):1097-1107.
17. Meintjes G, Lynen L. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3(4):468-476.
18. Rutstein RM, Gebo KA, Flynn PM, et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care.* 2005;43(9 Suppl):III15-22.

19. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007;21(8):939-946.
20. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med*. 1993;328(6):373-379.
21. Nikolic-Djokic D, Essajee S, Rigaud M, et al. Immunoreconstitution in children receiving highly active antiretroviral therapy depends on the CD4 cell percentage at baseline. *J Infect Dis*. 2002;185(3):290-298.
22. Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, et al. Multidisciplinary, inpatient directly observed therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20(4):275-284.
23. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(1):56-62.
24. Katko E, Johnson GM, Fowler SL, et al. Assessment of adherence with medications in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1174-1176.
25. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 2002;109(4):e61.
26. van Rossum AM, Bergshoeff AS, Fraaij PL, et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(8):743-747.
27. Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1192-1197.
28. Gaur AH, Belzer M, Britto P, et al. Directly observed therapy (DOT) for nonadherent HIV-infected youth: lessons learned, challenges ahead. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(9):947-953.
29. Gigliotti F, Murante BL, Weinberg GA. Short course directly observed therapy to monitor compliance with antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(7):716-718.

30. Saitoh A, Fletcher CV, Brundage R, et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV-1-infected children are associated with CYP2B6-G516T polymorphism. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(3):280-285.
31. Saitoh A, Sarles E, Capparelli E, et al. CYP2B6 genetic variants are associated with nevirapine pharmacokinetics and clinical response in HIV-1-infected children. *AIDS*. 2007;21(16):2191-2199.
32. Saitoh A, Capparelli E, Aweeka F, et al. CYP2C19 genetic variants affect nelfinavir pharmacokinetics and virologic response in HIV-1-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(3):285-289.
33. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009;23(17):2289-2300.
34. Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis* 2010;50(6):872-881.
35. De Luca A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Three-year clinical outcomes of resistance genotyping and expert advice: extended follow-up of the Argenta trial. *Antivir Ther*. 2006;11(3):321-327.
36. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*. 2000;14(9):F83-93.
37. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 2002;16(2):209-218.
38. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2175-85. Epub 2003 Mar 13.
39. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2186-95.
40. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Castro H, Judd A, Gibb DM, et al. Risk of triple-class virological

failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1580-7. Epub 2011 Apr 20.

41. Rakhmanina NY, van den Anker JN, Soldin SJ, et al. Can therapeutic drug monitoring improve pharmacotherapy of HIV infection in adolescents? *Ther Drug Monit*. 2010;32(3):273-281.
42. Acosta EP, Gerber JG. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002;18(12):825-834.
43. Saavedra-Lozano J, Ramos JT, Sanz F, et al. Salvage therapy with abacavir and other reverse transcriptase inhibitors for human immunodeficiency-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1142-52.
44. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, Forbici F, Ippolito G, Hoetelmans RM, Piscitelli SC. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. *Clin Infect Dis* 2005;41:1787-93.
45. Antinori A, Giancola ML, Grisetti S, et al. Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16:1867-76.
46. Thomas SA. Anti-HIV drug distribution to the central nervous system. *Curr Pharm Des* 2004;10:1313-24.
47. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 273-83.
48. Ramos JT, De Jose MI, Dueñas J, Fortuny C on behalf of the Spanish Collaborative Group on HIV Infection in Children. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human Immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:867-873.
49. Havens P, Frank M, Cuene B, Decker V, Kohler R, Wolfe A, Yenter M. Pharmacokinetics and safety of lopinavir/ritonavir doses greater than 300 mg/m² in children and adolescents with HIV-infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2004. Abstract 937.

50. Salazar JC, Cahn P, Yogev R, et al. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1 infected children and adolescents. *AIDS*. 2008;22(14):1789-1798.
51. Blanche S, Bologna R, Cahn P, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS*. 2009;23(15):2005-2013.
52. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):49-58.
53. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39.
54. Eron JJ, Bartlett JA, Santana JL, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1581-3.
55. Devereux HL, Emery VC, Johnson MA, Loveday C. Replicative fitness in vivo of HIV-1 variants with multiple drug resistance-associated mutations. *J Med Virol* 2001; 65:218-24.
56. Gibb DM, Duong T, Leclezio VA, et al. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:446-50.
57. Ghosn J, Wirten M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIVinfected patients. *AIDS* 2005;19:1643-7.
58. Taiwo B., Murphy RL and Katlama C. Novel Antiretroviral Combinations inTreatment-Experienced Patients with HIV Infection Rationale and Results. *Drugs* 2010; 70 (13): 1629-1642
59. Wiznia A, Church J, Emmanuel P, Eppes S, Rowell L, Evans C et al. Safety and efficacy of Enfuvirtide for 48 weeks as part of an antiretroviral regimen in pediatric Human Immunodeficiency Virus-1 infected patients. *Pediatr J Infect Dis* 2007; 26: 799-805.
60. Vigano A, Schneider L, Giacomet V, et al. Efficacy and tolerability of multiple drug therapy in HIV-infected children. *J Infec* 2005;50:404-11.

61. Chadwick E, Borkowsky W, Fortuny C, et al. Safety and antiviral activity of fosamprenavir/ritonavir once daily regimens in HIV-infected pediatric subjects ages 2 to 18 years (48-week interim data, study apv20003). Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 719.
62. Cunningham C, Freedman A, Read S, et al. Safety and antiviral activity of fosamprenavir-containing regimens in HIV-infected 2- to 18-year-old pediatric subjects (interim data, study apv29005). Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 718.
63. Zhang X, Lin T, Bertasso A, Evans C, Dorr A, Kolis SJ, Salgo M, Patel I; T20-310/NV16056 Study Group. Population pharmacokinetics of enfuvirtide in HIV-1-infected pediatric patients over 48 weeks of treatment. *J Clin Pharmacol* 2007;47:510-7.
64. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. www.msc.es. Acceso Enero 2012.
65. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Nevirapine, Efavirenz, and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-46.
66. Becker S, Rachlis A, Gill J, DeJesus E, Pierone G, Kirkland L, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz (EFV) in Patients with Undetectable Viral Loads—A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study (DMP 049). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 2001 [Abstract 20].
67. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Wit FW, Jambroes M, Mulder JW, Ten Veen JH et al. Low risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis* 2002;185:1261-1268.
68. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir/lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003;4:79-86.
69. Bucher HC, Kofler A, Nuesch R, Young J, Batttegay M, Opravil M. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease

- inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2003; 17: 2451-59.
70. Flynn P, Blanche S, Giaquinto C, et al. 24-week efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naïve adolescents aged 12 to < 18 years in DIONE. 3rd International Workshop on HIV Pediatrics, July 15-16, 2011. Abstract # PP_2
 71. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008;22(2):F1-F9.
 72. Pulido F, Serrano O, Rivero A, Montes ML, Rubio R, López Bernaldo de Quirós JC et al. Atazanavir/ritonavir en monoterapia como mantenimiento en pacientes con supresión virológica: Análisis primario a las 48 semanas del estudio OREY. 1er Congreso Nacional de Gesida, Madrid, 21-24 octubre 2009. PO-70
 73. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fatkenheuer G, Nelson M, Clumeck N et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010;24(2):223-230.
 74. Mur-Sierra A, López-Segura N, López-Vilchez MA. Simplificación a monoterapia con lopinavir/ritonavir en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 51-4.
 75. Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Puthanakit T, Mengthaisong T, Wongsabut J, Lmbiganon P, et al. Mono boosted lopinavir/ritonavir as simplified second-line maintenance therapy in virologically suppressed children. *AIDS*. 2011; 25: 315-23.
 76. Neth O, Falcon-Neyra L, Ruiz-Valderas R, León Leal JA, Obando I, Alvarez Del Vayo Benito C, Lopez-Cortes LF. Simplified human immunodeficiency virus maintenance therapy in virologically suppressed children with Ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:917
 77. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:280-287.

78. Molto J, Santos JR, Negredo E, Miranda C, Videla S, Clotet B. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:436-439.
79. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:417-422.
80. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, Rozenbaum W, Rancinan C et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005;191:830-839.
81. Arrizabalaga J, Arazo P, Aguirrebengoa K, García D, Chocarro A, Labarga P, et al. Simplification approach with once daily tenofovir (TDF), lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in previously suppressed HIV-1 infected patients, 12 months of follow up. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin 2005. Abstract PE7.5/3.
82. Negredo E, Molto J, Burger D, Viciano P, Ribera E, Paredes R, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004;18:459-63.
83. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004;364:65-7.
84. McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, Rathore M, Alvarez A; First Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003 Mar;111:e275-81.
85. Vigano A, Aldrovandi GM, Giacomet V, et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther* 2005;10:917-24.
86. Vigano A, Brambilla P, Cafarelli L, et al. Normalization of fat accrual in lipoatrophic, HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitor to efavirenz. *Antivir Ther* 2007;12:297-302.
87. González-Tomé MI, Mellado MJ, Martín-Fontelos P, Navarro ML, Ramos JT. Outcome of protease inhibitor substitution with nevirapine in HIV-infected children. 9th European AIDS Conference (EACS), Varsovia 2003. Abstract 15.2/3.

88. González-Tomé MI, Ramos-Amador JT, Navarro-Gómez M, Lillo M, Fortuny C, de José MI, et al. Metabolic and morphological benefits after switching from a protease inhibitor to abacavir in HIV-1 children. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublín 2005. Abstract PE7.5/7.
89. Castelli-Gattinara G, Amicosante M, Palma P, et al. 3-NRTI HAART simplification in children is effective in maintaining virological and immunological control after 108 weeks. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI), Denver 2006. Abstract 18.
90. Macassa E, Delaugerre C, Teglas JP, et al. Change to a once-daily combination including boosted atazanavir in HIV-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:809-14.
91. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, et al; PENTA-13 Study Group. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005;10:239-46.
92. Mc Kinney R, Rodman J, Hu C, Britto P, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics* 2007; e426-33.
93. Scherpbier HJ, Bekker V, Pajkrt D, Jurriaans S, Lange JM, Kuijpers TW. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children: safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. *Pediatrics* 2007;119:e705-15.
94. Zijdel W, Verweel G, van der Knaap L, Driessen GJA, de Groot R, Hartwig NG. Once daily lopinavir/ritonavir, lamivudine and abacavir in HIV-infected children: importance of adherence support during the RONDO Study evaluated at month 12. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublín 2005. Abstract PE15.2/7.
95. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003;349:837-846.
96. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003;188:977-985.
97. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001;344:472-480.

98. Katlama C, Dominguez S, Gourelain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004;18:217-226.
99. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002; 6:201-207.
100. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F29-40.
101. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and Tcell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F19-27.
102. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group; CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.
103. Danel C, Moh R, Minga A, et al; Trivacan ANRS 1269 trial group. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006;367:1981-1989.
104. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, et al; Staccato Study Group; Swiss HIV Cohort Study. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006;368:459-465.
105. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004;18:439-446.
106. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:594-600.
107. Chakraborty R, Musoke R, Palakudy T, Cross A, D'Agostino A. Management of severely immunocompromised human immunodeficiency virus type 1-infected African orphans with structured treatment interruption: another kind of salvage therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:1483-1485.
108. Ellis G, Borkowsky W, Yogev R, et al. Viral Populations with Distinct Drug-resistant Genotypes Shift during Repeated Structured Treatment Interruptions. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI), Denver 2006. Abstract 667.

109. Gibb DM, Duong T, Leclezio VA, Walker AS, Verweel G, Dunn DT; Collaborative HIV Paediatric Study Steering Committee. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:446-450.
110. Noguera A, Alsina L, Muñoz-Almagro C, Claret G, Sánchez E, Fortuny C. Programmed Treatment Interruption in HIV-Infected Children with Optimal Virological Response to First-Line HAART: A Three-Year Follow-Up. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), Los Angeles 2007. Abstract 723.
111. Fortuny, C; Noguera, A; Alsina, L et al. Impact of Cd4 T Cell Count on the Outcome of Planned Treatment Interruptions in Early-Treated Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*: 2011 ; 30: 435-438.
112. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS*. 2010 Jan 16;24(2):231-41.
113. Compagnucci A. On behalf of the PENTA Long Term consequences of planned treatment interruptions in HIV infected children: results from the TICCH (Treatment Interruption in Children with Chronic HIV-Infection) /PENTA 11 trial. 3rd HIV Paediatrics workshop Rome July 2011

10.- CUMPLIMIENTO (ADHERENCIA) DEL TRATAMIENTO.

La eficacia prolongada del TAR en niños, depende principalmente del cumplimiento del mismo, aunque también influyen las diferencias individuales en la absorción y metabolismo de los fármacos¹. Si el tratamiento no se realiza de forma estricta, no se va a contener la replicación viral y por tanto aumentan considerablemente las posibilidades de selección de cepas resistentes², que no sólo anulan la eficacia de la medicación prescrita, sino que además pueden inutilizar otras alternativas terapéuticas por la existencia de resistencias cruzadas.

Estudios prospectivos en niños han demostrado que el riesgo de fracaso virológico está directamente relacionado con el número de dosis de medicación omitidas³, facilitando la selección de resistencias⁴ y limitando la eficacia de futuros tratamientos.

Se han empleado múltiples estrategias para identificar las dificultades que limitan un cumplimiento adecuado del tratamiento, para intervenir sobre ellas y facilitarlo. Actualmente, se considera imprescindible insistir y educar al niño y la familia sobre la gran importancia que tiene el cumplimiento terapéutico antes del inicio del TAR, anticipando los efectos secundarios que pueden producir cada una de los fármacos utilizados, advirtiéndolo de su sabor y tamaño, interacción con los alimentos y almacenamiento adecuado.

Definición.

El cumplimiento del tratamiento médico se refiere al grado de éxito con que un paciente lleva a cabo las recomendaciones preventivas o de tratamiento. La falta de cumplimiento, con frecuencia se debe al olvido o falta de entendimiento del régimen sugerido por el médico. En la literatura se hace distinción entre los términos **cumplimiento** y **adherencia**. El primero connota un papel pasivo del paciente en el fiel seguimiento de las directrices recibidas; el segundo, más ampliamente admitido (sobre todo en la literatura anglosajona, como “adherence”), implica la activa colaboración voluntaria del sujeto en el proceso de su plan de cuidados.

Se define como cumplimiento terapéutico correcto el seguimiento estricto del tratamiento prescrito. El cumplimiento incorrecto puede producirse por omitir alguna toma de una o varias medicaciones, no respetar el horario recomendado, disminuir o aumentar las dosis prescritas o no ajustarse a las recomendaciones en relación con las comidas o realizar abandonos periódicos.

En la infección por VIH se requiere un cumplimiento terapéutico superior al 95%⁵, para conseguir un adecuado y prolongado control de la replicación viral, ya que niveles séricos sub-terapéuticos de los ARVs permiten que el virus pueda multiplicarse y desarrollar resistencias.

En pacientes pediátricos, el cumplimiento terapéutico del TAR oscila entre el 20y 90%⁶⁻⁹. Esta amplia variabilidad depende del método utilizado en el estudio así como del tiempo evaluado. No obstante, todos los estudios coinciden en resaltar que en la adolescencia la falta de cumplimiento es más común⁸.

Las consecuencias de la falta de cumplimiento son evidentes: reduce los beneficios del tratamiento, sesga la evaluación clínica de la efectividad del tratamiento, conlleva a la prescripción de nuevos fármacos y, en muchos casos, la prescripción de ARVs más complejos.

Factores implicados en el cumplimiento.

Muchos factores pueden influir en el cumplimiento terapéutico. Se han establecido varias variables que pueden influir en el cumplimiento:

1. Las características personales y demográficas del paciente y la familia , así como sus actitudes , expectativas, y experiencias con tratamientos previos.
2. La actitud del médico que intervienen en la administración y cumplimiento del tratamiento prescrito.
3. Las características de los fármacos y del tratamiento a seguir.

Entre los factores dependientes de la familia, pueden influir en el cumplimiento, el nivel socio-económico, cultural, la situación clínica y horario laboral de los cuidadores, pero también, en ocasiones, condiciona el cumplimiento terapéutico la experiencia previa que los padres hayan tenido con fármacos concretos, siendo conveniente conocer los tratamientos antirretrovirales que ha tomado o toma la familia¹¹. La desestructuración familiar, fracaso escolar, mala adaptación social, consumo de tóxicos, depresión y ansiedad son problemas dificultan el cumplimiento del TAR. El no conocimiento del diagnóstico facilita la falta de adherencia como han demostrado algunos estudios pediátricos¹².

La evolución de los pacientes y los cambios hormonales y metabólicos hace más prevalente la aparición de toxicidad en la adolescencia, por lo que algunos pacientes de forma espontánea abandonan el tratamiento.

En cuanto a los factores dependientes del tratamiento existe una clara relación entre el cumplimiento y la frecuencia y número de comprimidos⁷, la interacción con los alimentos , la tolerancia, los efectos secundarios y la toxicidad a largo plazo.

Respecto al equipo sanitario que atiende al niño, mejora el cumplimiento la actitud cordial, accesible, el trato individualizado y continuado con equipos con experiencia y conocimientos actualizados sobre esta patología.

Los factores que predicen una correcta adherencia al TAR incluyen: apoyo emocional y vital, capacidad del paciente y de sus cuidadores para incluir la medicación en su vida diaria, el reconocimiento de la importancia de tomar toda la medicación, a sus horas.

Antes del inicio del TAR es primordial preparar e informar a la familia y al niño, de los medicamentos, pautas, dosis, características organolépticas (tamaño de los comprimidos, sabor de los jarabes), efectos adversos e interacciones con otras

medicaciones, así como identificar las situaciones que puedan dificultar el cumplimiento correcto. Igualmente es imprescindible realizar un seguimiento del cumplimiento del tratamiento por varios métodos en cada uno de los controles clínicos a lo largo de la evolución.

La relación entre el cumplimiento y el desarrollo de resistencias se ha relacionado con las distintas familias de fármacos antirretrovirales en paciente adultos, encontrando que las pautas con IP no potenciados pueden desarrollar resistencias incluso con buen cumplimiento, mientras la pautas con ITINN las resistencias son infrecuentes en los buenos cumplidores y en las pautas con IP potenciado la selección de resistencias es menor aún con adherencia baja.¹³

En los pacientes con dificultades para realizar un estricto cumplimiento, las coformulaciones pueden evitar la falta de adherencia selectiva, por tanto es muy aconsejable su uso en adolescentes.

Control del cumplimiento terapéutico.

Existen diferentes métodos para evaluar el cumplimiento terapéutico, pero ninguno de ellos, de forma aislada, es suficientemente sensible¹⁴. Por tanto, para conseguir mayor exactitud es necesario utilizar varios métodos¹⁵.

Cualquier método para medir el cumplimiento del tratamiento antirretroviral, debe tener en cuenta, no solo la toma de la dosis prescrita, sino también el horario y las características especiales de administración de cada medicación, debiéndose expresar como una tasa global, resultante de la suma de la tasa para cada medicamento.

Se puede medir el cumplimiento por los siguientes métodos directos y/o indirectos:

- **La determinación de concentraciones plasmáticas del fármaco**¹⁶, aunque es uno de los métodos más fiables, tiene varios inconvenientes, como son: la variabilidad individual, posibles alteraciones en la absorción, aunque se haya ingerido correctamente, o interacciones medicamentosas. Otras limitaciones pueden ser la mejora del cumplimiento antes de los controles clínicos, que no garantiza la continuidad del cumplimiento y sobre todo que es un método caro y no disponible de forma rutinaria¹⁷.
- **La entrevista estructurada o cuestionarios**, tiene valor cuando el paciente o la familia refiere incumplimiento, es decir, tiene un alto valor predictivo de mal

cumplimiento aunque muy baja sensibilidad. Este método tiende a sobreestimar la adherencia y en la mayoría de los casos se evalúa poco tiempo^{18,19}.

- **El control de la dispensación** tiene el inconveniente que no garantiza que la medicación haya sido tomada, ya que se pueden vaciar los frascos o a pesar de que se le haya administrado, el niño ha podido tirar la medicación.
- **La estimación del equipo asistencial** que realiza el seguimiento prolongado y personalizado de estos pacientes y sus familias proporciona muchos datos que hacen sospechar que el cumplimiento puede no ser adecuado. Sin embargo, los datos de algunos estudios, en pacientes adultos, demuestran que la estimación del médico puede tener un amplio margen de error y sobreestima el cumplimiento.
- **La monitorización electrónica** es un sistema sofisticado y caro que permite conocer en un periodo de tiempo cuantas veces y a que horas se ha abierto el dispensador de medicación, pero no garantiza que haya sido suministrada o ingerida. No obstante este método en investigación clínica ha demostrado una gran correlación con marcadores de eficacia del tratamiento como la carga viral.
- **El registro de farmacia con recuento de la medicación** no permite comprobar la ingesta y consume mucho tiempo del personal de farmacia, pero es un método válido y sensible.
- **Tratamiento directamente observado**, bien sea en el domicilio o con ingreso hospitalario. Es una estrategia que puede resultar útil al inicio del tratamiento, para adiestrar y comprobar el cumplimiento adecuado, o en el paciente con fracaso terapéutico, pero que no se puede mantener continuamente. Este método ha demostrado su eficacia en niños²⁰⁻²¹.

Tabla IX: Estrategias para mejorar el cumplimiento

▪ **Tratamiento**

- Optar por las pautas más sencillas
- Prescribir el menor número de dosis posibles
- Adaptar las tomas al horario habitual del niño
- Anticipar los efectos adversos
- Vigilar y evitar interacciones farmacológicas

- **Actuaciones sobre el niño y la familia**

- Informar a la familia y al paciente sobre el VIH
- Adiestrar para la administración correcta del TAR
- Adaptar el tratamiento a la estructura familiar
- Analizar la experiencia familiar o previa con ARVs
- Elegir la pauta más sencilla entre las opciones terapéuticas disponibles
- Advertir de los posibles efectos adversos
- Considerar inicialmente el tratamiento directamente observado
- Seguimiento domiciliario
- Proporcionar apoyo psicológico si es necesario

- **Actuaciones del Equipo asistencial**

- Atención individualizada
- Garantizar la confidencialidad
- Prescripción escrita y detallada
- Disponibilidad y atención continuada accesible
- Informar de la evolución motivando el cumplimiento adecuado

Estrategias para mejorar el cumplimiento.

Antes de iniciar el TAR o tras cambio del mismo por fracaso terapéutico, es fundamental el desarrollo de estrategias específicas para asegurar el cumplimiento del TAR en los pacientes, considerando todas aquellas variables que influyen en el mismo, así como identificar las causas que han condicionado la falta de respuesta al TAR y facilitar el soporte necesario al niño y la familia²².

Control y seguimiento.

- A. Médico.** En cada visita deberá preguntarse al niño y a sus cuidadores sobre el grado de cumplimiento, e identificar las dificultades para realizarlo correctamente.
- B. Farmacia.** Tras la prescripción y a través de la dispensación, el Servicio de Farmacia debe realizar el seguimiento farmacoterapéutico. Los periodos de dispensación deben hacerse coincidir con las visitas clínicas para evitarle desplazamientos innecesarios.

Se puede proporcionar al paciente contenedores de medicación que ayuden al paciente a identificar el medicamento, dosis y horario de la toma. El registro de la dispensación por el Servicio de Farmacia debe realizarse a través de sistemas informáticos que permitan elaborar informes indirectos de cumplimiento (a través del análisis de la medicación dispensada y retornada).

- C. **Enfermería.** El papel de enfermería se va a centrar en el apoyo al paciente y a su familia en todos aquellos aspectos donde el niño y sus cuidadores requieran soporte, educación sanitaria, Profundizar en los hábitos de vida; recursos personales y familiares del paciente.
- D. **Psicólogo/psiquiatra:** La falta de adherencia en numerosos pacientes puede atribuirse a problemas emocionales, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad en sí misma. Al tratarse de una enfermedad asintomática durante largos períodos, algunas personas infectadas por el VIH presentan una escasa percepción de su condición de enfermos y esto puede manifestarse en un cuidado insuficiente o inadecuado de su salud. El psicólogo puede intervenir ayudando a realizar un adecuado ajuste al proceso de enfermedad, asegurando así una correcta adherencia al tratamiento. Otras áreas de intervención son los cuadros de ansiedad y de depresión, comunes no sólo en el paciente recién diagnosticado sino también en aquellos que llevan largo tiempo en tratamiento y que pueden presentar un lógico cansancio y abatimiento. En cuanto al psiquiatra, su intervención será fundamental cuando se diagnostique patología psiquiátrica asociada o no a la enfermedad. Los pacientes psiquiátricos que no están debidamente controlados no podrán alcanzar ni mantener la necesaria adherencia al tratamiento.
- E. **Trabajo social.** El entorno familiar y social son también de suma importancia en la problemática del VIH. Una contribución positiva del entorno potenciará la adherencia. Siempre que sea posible deberá intentarse implicar a las personas emocionalmente significativas para el paciente en el proceso de su enfermedad.

Recomendaciones.

- **Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral se debe informar y formar a la familia, cuidadores o tutores del niño sobre la importancia de realizar**

estrictamente el tratamiento (A-III).

- **Es deseable, simplificar lo más posible el TAR, prescribiendo cuando sea posible regímenes con una sola toma al día para facilitar el cumplimiento y hacer uso de alarmas o relojes que recuerden la toma o dispositivos de dispensación de medicación. (A-II).**
- **Es necesario detectar precozmente la aparición de efectos secundarios como la redistribución de la grasa corporal, y plantearse cambios de pautas, antes de que se produzcan interrupciones por parte del paciente (B-II).**
- **En toda intervención terapéutica deben ser consideradas las estrategias para optimizar el cumplimiento del TAR. Se recomienda utilizar al menos dos métodos sensibles y accesibles de evaluación del cumplimiento y diseñar intervenciones específicas para mejorarlo (C-III).**
- **En pacientes con cumplimiento irregular es preferible utilizar pautas basadas en IP/r frente a las basadas en ITINN para evitar la selección de resistencias (C-III).**
- **Es precisa la participación multidisciplinaria de profesionales para afrontar adecuadamente el problema del cumplimiento del TAR por su extraordinaria complejidad (B-III).**

Bibliografía

1. Chesney MA Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000;30:S171-176.
2. Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF, et al. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. JAMA 1996; 276: 1955-1956.
3. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM; Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health 2003; 33: 309-311.
4. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. AIDS 1997; 11: 1665-1670.
5. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on

survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 105-110.

6. Hosek S, Harper GW, Domanico R. Predictors of medication adherence among HIV-infected youth. *Psychol Health Med*. 2005;10:166—79..
7. Valdivia Vadell C, Soler Palacin P, Martin-Nalda A, Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Espiau Guarner M et al. Evaluación de un programa de valoración de adherencia al tratamiento antirretroviral. *An Pediatr (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.anpedi.2011.05.013 8.
8. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois PA, et al., the PACTG 219C Team. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118:1745—57.
9. de José Gómez MI, Prada Martínez F. Cumplimiento del tratamiento antirretrovirico en niños con VIH. *Acta Pediátrica Española* 2000; 5: 720-725.
10. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Roby G, Zeichner S, et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 61-67.
11. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1035-1041.
12. Haberer JE, Cook A, Walker AS, Ngambi M, Ferrier A, Mulenga V, Kityo C, Thomason M, Kabamba D, Chintu C, Gibb DM, Bangsberg DR. Excellent adherence to antiretrovirals in HIV+ Zambian children is compromised by disrupted routine, HIV nondisclosure, and paradoxical income effects. *PLoS One*. 2011 Apr 21;6(4):e18505
13. Vourvahis M, Dumond J, Patterson K, et al. Effects of tipranavir/ritonavir (TPV/r) on the activity of cytochrome p450 (CYP) enzymes 1A2, 2C9, and 2D6 in healthy volunteers. 8th International Workshop on Clinical

Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, April 16-18 2007. Abstract 52.

14. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979; 139: 627-628.
15. Hecht D. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clin Care* 1998; 10: 57-59.
16. Nso-Roca AP, Larru B, Bellón JM, et al. Niveles plasmáticos de antirretrovirales en niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia del género y de la edad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:278—83.
17. Ministerio de Sanidad y Política Social. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Junio de 2009. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/recoSeguimientoPediatico-VIHJunio09.pdf>.
18. Byrne M, Honig J, Jurgrau A, Heffernan SM, Donahue MC. Achieving adherence with antiretroviral medications for pediatric HIV disease. *AIDS Read*. 2002;12:151-4.
19. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:211-8.
20. Scherpbier HJ, Bekker V, Pajkrt D, Jurriaans S, Lange JM, Kuijpers TW. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children: safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. *Pediatrics* 2007; 119: e705-715.
21. Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, et al. Multidisciplinary, inpatient directly observed therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study.
22. Merzel C, Vandevanter N, Irvine M. Adherence to antiretroviral therapy among older children and adolescents with HIV:a qualitative study of psychosocial contexts. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(12):977-987.)

11.- EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La generalización del TAR ha tenido un enorme impacto en la población infantil que vive con el VIH en nuestro medio, disminuyendo drásticamente la morbimortalidad asociada. Asimismo, el importante número de pacientes tratados y la experiencia de más de una década de TAR, nos permiten definir, cada vez con mayor exactitud los riesgos derivados de la utilización de los fármacos antiretrovirales.

Las siguientes recomendaciones deben servir para diagnosticar precozmente los efectos adversos observados en el tratamiento de la infección por VIH con TAR y proporcionar las herramientas adecuadas para su control.

11.1.- Toxicidad aguda o a corto plazo

Los efectos tóxicos potencialmente graves que requieren diagnóstico y tratamiento precoz son poco frecuentes. La mayoría de estos efectos secundarios no entrañan un riesgo vital, pero producen una importante morbilidad y dificultan el cumplimiento de la medicación con consecuencias futuras.

Debido a que habitualmente los fármacos no se administran solos y que, con frecuencia, un determinado efecto tóxico puede ser producido por más de uno de ellos, a menudo es difícil identificar el agente causal. Por otro lado, existen escasos datos en la literatura de la actitud a seguir de los efectos tóxicos menores ya que cada paciente puede responder de distinta manera.

Recomendación:

- **Ante la presencia de una reacción adversa grave, se debería suspender el tratamiento inmediatamente (A-III).**
- **Una vez resueltos los síntomas, en la mayoría de casos se pueden reiniciar progresivamente los FAR, sustituyendo el fármaco causante de la toxicidad por otro adecuado (A-II)¹**

En las siguientes tablas se describen los principales efectos adversos de los FAR así como las estrategias terapéuticas recomendadas.

11.2 Toxicidad hematológica

Efecto adverso	FAR asociados	Frecuencia/inicio de los síntomas	Factores de riesgo asociados	Estrategias terapéuticas
Anemia	Principalmente ZDV ²	-Niños expuestos (hijos de madre VIH): la anemia grave es poco frecuente (puede sumarse a la anemia del recién nacido) -Niños con infección VIH: 2-3 veces más frecuente que con tratamientos que no incluyan ZDV -La anemia macrocítica suele presentarse entre las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento	-Prematuridad -Régimen que incluya ZDV + 3TC (profilaxis neonatal) -Tratamiento concomitante con otros fármacos mielotóxicos (trimetoprim-sulfametoxazol, ganciclovir... -Hemoglobinopatía -Ferropenia	-Si anemia grave, suspender ZDV (Nivel evidencia BII) en cuanto sea posible (en niños expuestos tras completar 4 semanas). -Transfusión de hemoderivados a partir de Hb<7 mg/dL y clínica acompañante. -Suspender otros fármacos mielotóxicos, tratamiento de la ferropenia -Considerar la disminución de dosis de ZDV (CIII) y el uso de eritropoyetina
Neutropenia	Principalmente ZDV	-Niños expuestos (hijos de madre VIH): frecuente (hasta un 40% según diferentes series)³ -Niños con infección VIH: entre el 10-25% (dependiendo de los FAR)	-Régimen que incluya ZDV + 3TC (profilaxis neonatal) -Tratamiento concomitante con otros fármacos mielotóxicos (trimetoprim-sulfametoxazol, ganciclovir...)	-Si neutropenia grave, suspender ZDV en cuanto sea posible (en niños expuestos tras completar 4 semanas). --Suspender otros fármacos mielotóxicos. -Considerar el uso de G-CSF.
	NVP	Es el segundo efecto secundario en frecuencia descrito con la NVP en niños		--Suspender otros fármacos mielotóxicos. -Considerar el uso de G-CSF

11.3 Toxicidad hepática

Efecto adverso	FAR asociados	Frecuencia/inicio de los síntomas	Factores de riesgo asociados	Estrategias terapéuticas
Elevación de transaminasas	Todos los FAR (principalmente NVP) ⁴	-Poco frecuente en niños - Los síntomas comprenden desde hipertransaminasemia asintomática (suele ocurrir precozmente), hasta hepatitis grave por hipersensibilidad (suele ocurrir durante las 12 primeras semanas)	-Coinfección VHB, VHC -CD4 elevados -Tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos	-Una vez diagnosticado el Síndrome de hipersensibilidad, se debe de interrumpir NVP permanentemente (Nivel de evidencia BII). - En el caso de un paciente asintomático que presente una elevación de AST/ALT por encima de 5-10 veces los valores normales, se recomienda desde suspender el tratamiento hasta continuarlo y controlar al paciente estrechamente - Si el paciente presenta síntomas, se recomienda suspender todos los FAR y reiniciar evitando el fármaco potencialmente tóxico -Se recomienda control de las pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, Al tercer mes y a partir de entonces regularmente. (Nivel de evidencia BIII)
Aumento de bilirrubina indirecta	IDV, ATV	-IDV: 10-25% de la población pediátrica presenta elevación de la bilirrubina indirecta -ATV: 49% de la población pediátrica presenta elevación de la bilirrubina indirecta, con expresión clínica en 5-10% - Suele ocurrir en la	- No relacionado con coinfección VHB, VHC	- ATV: contraindicado en neonatos por riesgo de hiperbilirrubinemia - No es necesario interrumpir el TAR (excepto por causas estéticas)

		primera semana de inicio de tratamiento		
--	--	---	--	--

11.4 Toxicidad gastrointestinal

Efecto adverso	FAR asociados	Frecuencia/inicio de los síntomas	Factores de riesgo asociados	Estrategias terapéuticas
Nauseas/vómitos	Principalmente ZVD e IP pero puede ocurrir con cualquier FAR	-La frecuencia oscila entre el 10-30% (dependiendo del fármaco) -Aparición precoz de los síntomas -En el caso de TDF, el 1% de los pacientes abandonan el fármaco debido a estos efectos⁵	-Desconocidos	-Tomar los IP con comida. -Si los síntomas son muy graves y persistentes, se podría emplear algún antiemético
Diarrea	Principalmente IP pero puede ocurrir con cualquier FAR	-La frecuencia oscila entre el 10-30% (dependiendo del fármaco) -Aparición precoz de los síntomas	-Desconocidos	-LPV/r: En caso de diarrea se aconseja retirada temporal (varios días) y reintroducción progresiva (Nivel de evidencia CIII) -Se aconseja excluir otras causas de diarrea de etiología infecciosa
Pancreatitis	Principalmente ddl y d4T	-En el caso de d4T: Poco frecuente en niños. Se han comunicado en el 1% de los pacientes adultos -En el caso de ddl: Se ha comunicado la aparición de pancreatitis con la administración de ddl sólo o en combinación con otros antirretrovirales, sobre todo en pacientes adultos (<1%) y parece que es dosis-dependiente. -Puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento	-Administración concomitante de medicamentos que pueden originar pancreatitis (Ej: trimetoprim-sulfametoxazol, pentamidina, ribavirina..) -Hipertrigliceridemia	-ddl debe de ser suspendido en caso de sospecha de pancreatitis y retirado definitivamente en caso de pancreatitis confirmada (Nivel de evidencia B)

11.5 Toxicidad neurológica (SNC y periférico)

Efecto adverso	FAR asociados	Frecuencia/inicio de los síntomas	Factores de riesgo asociados	Estrategias terapéuticas
Depresión sistema nervioso central	LPV/r en solución oral (como excipientes contiene etanol y propilenglicol)	-Presentación precoz (entre 1-6 días desde inicio del medicamento)	-Prematuridad -Peso bajo para la edad gestacional	-Interrumpir LPV/r -Evitar la administración de LPV/r en < 42 semanas de edad gestacional o en su caso < 14 días de vida
Síntomas neuropsiquiátricos y otros (cefalea, insomnio..)	EFV	-En los niños se ha descrito con una prevalencia del 14% y parece estar relacionado con el polimorfismo CYP2B6-G516T. Estas alteraciones consisten principalmente en cuadro confusional, alucinaciones y alteraciones en el sueño ⁶ . -Presentación precoz (en los primeros días del inicio del tratamiento)	-Las concentraciones plasmáticas de EFV por encima de 4 mcg/ml se han relacionado con insomnio -Historia previa de alteraciones neuropsiquiátricas	-Se aconseja administrar EFV por la noche y con el estómago vacío (Nivel de evidencia BII) - Si los síntomas persisten y las concentraciones plasmáticas de EFV están por encima de 4 mcg/ml, valorar disminuir la dosis o cambio de FAR
	RGV	-El síntoma principal que se describe es el insomnio ⁷ . -En adultos se describe hasta en un 5% de los pacientes -No hay datos en niños	-Concentraciones plasmáticas elevadas de RGV -Antecedente de insomnio	-Si los síntomas son graves y persistentes, valorar un cambio de FAR
Hemorragia intracraneal	TPV	-En niños todavía no se ha documentado ningún caso -Puede aparecer desde el primer día de tratamiento hasta meses después	-Desconocidos (probablemente alteraciones que predispongan a sangrado)	-Interrupción de TPV en caso de que se sospeche una hemorragia intracraneal
Neuropatía Periférica	d4T, ddl	-Menos frecuente en niños que en adultos -En niños se describe una prevalencia de 1,13%(PACTG 219C. 2001) -Inicio de los síntomas variable (desde semanas a meses del inicio del tratamiento)	-Hipertrigliceridemia -Desnutrición	-Interrupción del FAR que ha podido originar los síntomas. -En casos excepcionales, cuando el cambio no sea posible, puede considerarse una reducción de la dosis de ddl siempre que los

				síntomas de neuropatía periférica estén bajo control y la supresión virológica continúe siendo satisfactoria (Nivel de evidencia C)
Neuritis óptica	ddl	-Poco frecuente en niños	- Dosis superiores a las recomendadas	-Valorar la realización periódica de fondo de ojo o si hay síntomas visuales (Nivel de evidencia CIII)

11.6 Toxicidad cutánea

Efecto adverso	FAR asociados	Frecuencia/inicio de los síntomas	Factores de riesgo asociados	Estrategias terapéuticas
Erupción cutánea	Puede ocurrir con cualquier FAR	La frecuencia depende de los FAR: - NVP, EFV, ETV o TMC-125, FPV, ATV, FTC: > 10% de los niños -ABC, DRV, TPV, TDF: 5-10% de los niños -LPV/r, RGV, Maraviroc: 2-4% de los niños -Inicio de los síntomas variable (desde días a semanas del inicio del tratamiento)	-Posible asociación de HLA DRB 101 con exantema con NVP o EFV.	- Erupción moderada: se pueden administrar antihistamínicos y continuar con el tratamiento ARV -Erupción grave + otros síntomas (fiebre afectación de mucosas, edema, artralgias...) interrumpir los FAR posibles causantes de la erupción y no volver a reintroducirlas (Nivel de evidencia CIII)
	EFV	-Incidencia cercana al 40% en la edad pediátrica --Inicio de los síntomas a las 2 semanas de inicio del tratamiento		-El exantema suele ser habitualmente es leve por lo que no suele requerir la supresión del tratamiento
Reacción local	Enfuvirtida (T-20)	-Las reacciones locales (eritema, nódulo..) son las más frecuentes y las presentan hasta el 98% de los pacientes -Suele ocurrir en la primera semana del tratamiento		-Se aconseja rotar el sitio de la inyección (Nivel de evidencia BII)
Síndrome de hipersensibilidad (SHA)/Reacciones de hipersensibilidad	ABC	- Su incidencia se estima en el 5% tanto en niños como en adultos - Los síntomas aparecen normalmente durante las primeras seis semanas	- HLA-B*5701. También HLA-DR7 y HLA-DQ3 Raza blanca	-Se recomienda la genotipación sistemática del HLA-B*5701, y no administrar ABC en su presencia. (Nivel de evidencia BII). Es muy importante, por tanto,

		de tratamiento (si el fármaco se toma por primera vez), aunque pueden hacerlo en cualquier momento desde el inicio del mismo. En el caso de que se trate de una reintroducción de ABC, los síntomas pueden aparecer en horas		informar adecuadamente a los pacientes sobre estas posibles reacciones de hipersensibilidad, y mantener una estrecha vigilancia médica. - Si por cualquier razón se ha interrumpido el ABC y se considera la posibilidad de reiniciarlo, se debe determinar la causa de la interrupción para valorar si el paciente tuvo algún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. Si no puede descartarse un SHA, por seguridad, no debe reiniciarse el tratamiento con ABC. (Nivel de evidencia CIII)
	NVP	-Frecuencia estimada en torno al 4% -Suele ocurrir precozmente al inicio de la terapia y es inusual a partir de la 8ª semana del inicio del tratamiento	CD4 elevados	-Una vez diagnosticado el síndrome de hipersensibilidad, se debe de interrumpir NVP permanentemente (Nivel de evidencia BIII)
	Enfuvirtida (T-20)	-Poco frecuente (< 1%) -Puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento		-En caso de hipersensibilidad grave, se aconseja interrumpir y no reintroducir la medicación (Nivel de evidencia CIII)

11.7 Toxicidad renal

Efecto adverso	FAR asociados	Frecuencia/inicio de los síntomas	Factores de riesgo asociados	Estrategias terapéuticas
Litiasis renal	IDV	-Más frecuente en adultos (4-43%) que en niños (0-20%) -Los síntomas pueden iniciarse desde semanas a meses del inicio del tratamiento		-Asegurar una correcta hidratación
Tubulopatía	ATV TDF	Muy infrecuente Incidencia desconocida en niños	Uso prolongado Uso de IP potenciados aumentan niveles de TDF	Precaución si uso concomitante de fármacos nefrotóxicos o IP potenciados

2.8 Toxicidad mitocondrial: hiperlactacidemia y acidosis láctica.

Efecto adverso	FAR asociados	Frecuencia/inicio de los síntomas	Factores de riesgo asociados	Estrategias terapéuticas
Acidosis láctica	ITIANs y sobre todo d4T y ddl	-Hiperlactatemia leve (2-5 mmol/L) asintomática y crónica: en adultos 15-35%. En niños 29-32% --Hiperlactatemia (>5 mmol/L) y sintomática en adultos un 0,2-2,5% -Acidosis láctica/esteatosis hepática: muy poco frecuente -Los síntomas pueden aparecer desde 1 a >20 meses del inicio del tratamiento	-Desconocidos en niños	- No está indicada la determinación de lactato en pacientes asintomáticos -Si aparece clínica y niveles de lactato elevados: 2-5mmol/L: valorar sustituir d4T y ddl por otros FAR >5mmol/L: suspender todos los FAR y tratamiento de soporte

Bibliografía

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011;pp 1-268. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.
2. Lahoz, R, Noguera, A, Rovira, N, et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:376-9.
3. Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, González Tomé MI et al. Anaemia and neutropenia in a cohort of non-infected children of HIV-positive mothers. *An Pediatr*. 2008;69(6):533-43.
4. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):342-6.
5. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Salud y Consumo. (<http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/home.htm>)
6. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*. 2009;11(2):103-9.
7. Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, et al. Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir. *AIDS*. 2011;25(5):725-727

12.- PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN.

Las situaciones de exposición a VIH durante la edad pediátrica son menos frecuentes que en la edad adulta, quedando restringidas prácticamente a accidentes (pinchazo accidental) y a abuso sexual¹. Actualmente, no existen estudios pediátricos con datos sobre los distintos riesgos calculados según la exposición y otros factores, por lo que se asumen los computados en estudios de adultos.

Aunque la demostración de la utilidad de la profilaxis post-exposición en hijos de madre VIH con profilaxis exclusivamente post-natal, es el ejemplo más claro de la utilidad de esta modalidad terapéutica², en este documento no se consideran otras situaciones de exposición como la transmisión vertical (durante el embarazo y parto) u horizontal (lactancia materna) de madre a hijo, que se abordan en un documento específico publicado recientemente por esta misma Secretaría (www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/asistencia/recomendaciones.htm) y publicado en Anales de Pediatría³. En la misma web existe un documento en la misma web del Plan Nacional del SIDA (PNS), redactado en 2008 Y ACTUALIZADO EN 2010, donde se profundiza en la profilaxis post-exposición tanto en niños como en adultos.

El fundamento para la indicación de profilaxis secundaria tras exposición a VIH se basa en la comprensión del mecanismo de transmisión tras la exposición percutánea o mucosa al virus, existiendo un “periodo ventana” de 24 a 72 horas desde que se produce infección de las células dendríticas hasta que se infectan los linfocitos. La eficacia de la profilaxis postexposición (PPE) se demostró en modelos animales^{4,5} y en humanos con un gran estudio retrospectivo de casos y controles en el que se demostró una reducción de un 81 % en la seroconversión tras exposición ocupacional⁶. No hay estudios que demuestren que la PPE denominada *no ocupacional* en pediatría sea eficaz y se comprende la dificultad para llevar a cabo dichos estudios⁷. Además, no hay evidencia de que alguna pauta concreta puede tener mayor eficacia en la PPE a VIH no ocupacional.

12.1- Situaciones de exposición.

- I. Pinchazo accidental con agujas de usuarios a drogas por vía parenteral infectados por VIH. Es con gran diferencia, la situación más frecuente en este periodo de la vida.
- II. Accidente domiciliario con material cortante (maquinillas de afeitarse, navajas, etc.) de adulto o adolescente infectados por VIH.

- III. Otros accidentes en la infancia: Contacto con fluidos o tejidos infectados, mordedura, contacto estrecho en juegos o deportes.
- IV. Abuso sexual: aunque estadísticamente son menos frecuentes que en adultos, entrañan un mayor riesgo de transmisión viral en niños: mayor vulnerabilidad anatómica a los traumatismos, mucosa vaginal y anal más fina, ectopia cervical, etc. Por tanto, el riesgo estadístico, en caso de penetración confirmada, puede ser mayor que el derivado de estudios en adultos, sobre todo en niños pequeños y en caso de producción de lesiones importantes (desgarros, etc).
- V. Contacto sexual: dado el aumento y la mayor precocidad en el inicio de las relaciones sexuales, este punto no debe pasarse por alto en pediatría, que incluye la edad adolescente.

12.2- Riesgo según exposición. El riesgo de transmisión del VIH varía considerablemente en relación al tipo de exposición, objeto, situación frente a la infección VIH de la fuente, tiempo transcurrido desde la exposición, tipo de fluido, etc. En las tablas siguientes quedan resumidas las situaciones de riesgo en función de los la fuente y del tipo de exposición (**Tablas X,XI,XII,XIII**):

Tabla X. Fluidos o materiales que pueden contener VIH procedente de personas infectadas por VIH		
<i>Fluidos infectados con alto riesgo de transmisión</i>	<i>Fluidos infectados con riesgo intermedio de transmisión</i>	<i>Fluidos usualmente no infectados (mientras no contengan sangre)</i>
Sangre Fluidos que contengan sangre	Semen Secreciones vaginales LCR Líquido pleural Líquido peritoneal Líquido pericárdico Líquido amniótico Leche humana Tejido corporal	Saliva Orina Heces Lágrimas Sudor Vómitos Secreción nasal Espujo

TablaXI. Tipos de exposición	
Exposición cutánea	
Fluidos sobre piel intacta	Riesgo no identificado
Mordedura sin rotura de la piel	Riesgo no identificado
Fluidos sobre piel con integridad comprometida (eccema, dermatitis, abrasión, laceración, herida abierta)	Riesgo bajo-intermedio
Herida cutánea con sangrado en la fuente y el recipiente	Riesgo alto
Exposición percutánea	
Arañazo superficial con un objeto afilado incluidas las agujas encontradas en la calle	Riesgo no identificado
Herida punzante con una aguja no hueca	Riesgo bajo
Herida punzante con una aguja hueca sin sangre visible	Riesgo bajo
Piercing	Riesgo bajo
Mordedura con rotura de la piel	Riesgo bajo
Herida punzante con una aguja hueca con sangre visible	Riesgo intermedio
Herida punzante con una aguja larga hueca con sangre visible o con aguja recientemente usada	Riesgo alto
Exposición mucosa	
Besos	Riesgo no identificado
Sexo oral	Riesgo bajo
Ingestión única de leche materna infectada	Riesgo bajo
Fluidos en el ojo o en la boca	Riesgo bajo
Recepción vaginal sin trauma	Riesgo intermedio
Recepción anal (con o sin trauma)	Riesgo alto
Recepción vaginal con trauma (abuso sexual)	Riesgo alto

Tabla XII. Riesgo de la exposición	
<i>Estado sobre infección VIH en la fuente de exposición</i>	<i>Riesgo de transmisión del VIH</i>

No infección por VIH	No riesgo
Estado VIH desconocido o fuente no conocida	No cuantificado
Estado VIH desconocido, pero fuente conocida sin factores de riesgo para infección VIH	Riesgo bajo
Estado VIH desconocido, pero fuente conocida con factores de riesgo para infección VIH	Riesgo intermedio
Infección VIH conocida	Riesgo alto

12.3- Diagnóstico. De las posibles infecciones transmisibles de forma accidental o sexual, y a pesar de no ser la que posee mayor capacidad de transmisibilidad, sin duda la infección por VIH es la que más preocupa a la persona afecta y sus cuidadores. Es importante realizar una buena anamnesis con descripción minuciosa de la exposición, con el fin de determinar el riesgo. Es importante valorar el estado de vacunación, y estudiar otras infecciones de transmisión parenteral (VHC, VHB) o sexual (lúes, herpes), en función del tipo de exposición. Los pacientes deben realizar un seguimiento con controles clínicos y analíticos al menos hasta los 6 meses post-exposición, según el siguiente esquema:

12.4- Actitud tras exposición a la infección VIH:

- **En el momento de la exposición:** en primer lugar se procederá a una limpieza con agua y jabón de la herida expuesta al VIH y se notificará el suceso al responsable legal del menor (excepto en caso que el menor esté capacitado para tomar las decisiones necesarias y no desee que se informe al adulto responsable). Con ellos se discutirán temas como los potenciales beneficios de la PPE, las toxicidades asociadas, las indicaciones para tomar correctamente la medicación, la importancia de una correcta adherencia a la quimioprofilaxis y la periodicidad de los controles a seguir⁸.

Siempre que sea posible se estudiará a la fuente (no tan solo VIH sino también de aquellas otras infecciones potencialmente transmisibles según la vía de exposición).

La conveniencia de realizar una serología basal para descartar infección por VIH preexistente es controvertida en niños. Algunos expertos recomiendan realizar la extracción y guardar plasma para analizar en caso de que algún resultado en los controles posteriores fuera positivo. La mayoría de consensos

recomiendan el estudio basal, en gran parte para disminuir parcialmente la ansiedad de los familiares⁹.

Se recomienda realizar:

- o Serología VIH, VHB, VHC. En caso de contacto sexual, añadir lúes y virus herpes simple tipo 2.
- o Hemograma.
- o Pruebas de función hepática (GOT, GPT).
- o Pruebas de función renal (urea y creatinina) si va a iniciar quimioprofilaxis con antiretrovirales.
- o En caso de contacto sexual, cultivos de exudado vaginal y/o anorrectal.

- **A las 6 semanas:**

- o Anamnesis y exploración física.

Búsqueda de sintomatología y signos de primoinfección por VIH.

Exploración genital/anal en caso de contacto sexual.

- o PPE.

Si se hubiera empleado, describir cumplimiento (fecha de inicio y fin) y posibles efectos adversos.

- Pruebas complementarias.

Serología VIH, VHB y VHC. En caso de contacto sexual, añadir sífilis, herpes 2.

- **A los 3 meses:**

- o Anamnesis y exploración física.

Búsqueda de sintomatología y signos de primoinfección por VIH.

Exploración genital/anorrectal en caso de contacto sexual.

- o Pruebas complementarias.

Serología VIH, VHB y VHC. En caso de contacto sexual, añadir sífilis, herpes 2

- **A los 6 meses:**

- o Anamnesis y exploración física.

Búsqueda de sintomatología y signos de primoinfección por VIH.

Exploración genital/anorrectal en caso de contacto sexual

- o Pruebas complementarias.

Serología VIH, VHB y VHC.

- **A los 12 meses:**

Esta visita se realizará sólo en caso de alto riesgo de transmisión.

- o Anamnesis y exploración física.

Búsqueda de sintomatología y signos de primoinfección por VIH.

Exploración genital/anorrectal en caso de contacto sexual

- o Pruebas complementarias.

Serología VIH, VHB y VHC.

Aclaraciones:

1. En caso de aparición de un cuadro clínico compatible con un síndrome retroviral agudo (fundamentalmente fiebre, adenopatías generalizadas, hepatomegalia y/o esplenomegalia) se recomienda adelantar la analítica prevista para la siguiente visita, añadiendo:

- serología para microorganismos capaces de producir un síndrome mononucleósico, como virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasma, herpes virus.
- carga viral VIH y poblaciones linfoides (coincidente con analítica de confirmación).

2. En caso de que el niño fuera hijo de madre infectada por VIH y/o VHC, es muy probable que mantenga serología positiva para esos virus hasta los 15-18 meses de edad. Por tanto, no son válidos los estudios serológicos, por lo que en caso de positividad, deben realizarse pruebas virológicas como la determinación de ARN para VIH en plasma (carga viral).

12.5- Pautas de tratamiento. El lugar natural donde se efectuará la primera consulta serán los servicios de Urgencias hospitalarias, por lo que se recomienda que en todos aquellos con potencial asistencia pediátrica cuenten con las presentes recomendaciones y los medios necesarios para aplicarlas, lo que en la práctica supone que deberían contar con un *kit* con formulaciones pediátricas de la medicación recomendada en cantidad suficiente para cubrir al menos 3 días hasta que el paciente pueda ser remitido a una consulta especializada en atención a niños y adolescentes con infección por VIH. Si la primera consulta se realizara en un lugar diferente del Servicio de Urgencias Hospitalarias, se remitirá al paciente a dicho servicio de forma inmediata con un documento que le identifique como paciente preferente.

- **PPE con antirretrovirales.** El punto clave en cualquier caso de contacto con potencial riesgo de transmisión del VIH, será la decisión de iniciar o no PPE con antirretrovirales (**Tabla XIII**), ya que deberán ponderarse los beneficios y riesgo de la misma. La decisión final deberá incluir siempre la opinión de la familia (o del adolescente si es el caso).

En caso que se decida iniciar la PPE, se recomienda iniciar tratamiento con TAR lo antes posible, preferiblemente en las primeras 6 horas y siempre antes de 72 horas.

Tabla XIII. Situaciones que obligan a la consideración precoz del inicio de PPE con antiretrovirales
Relación sexual desprotegida (anal o vaginal)
Sexo oral con eyaculación o exposición a sangre
Compartición de agujas
Herida cutánea con sangrado en la fuente (VIH+) y el recipiente
Herida punzante con una aguja con sangre visible o con aguja recientemente usada o de una fuente VIH+ conocida

Así, aunque deberá individualizarse en cada caso, la Figura XII pretende servir de guía en estas situaciones¹⁰.

La duración del tratamiento, en caso de prescribirse es de 28 días. Si se ha iniciado en un paciente con situación de alto riesgo y fuente desconocida, puede detenerse en caso de llegarse a conocer con certeza la seronegatividad de la fuente. Los fármacos a prescribir deben contar con formulaciones pediátricas. No se utilizará nunca nevirapina, por la existencia de casos letales de toxicidad asociados al uso de este fármaco como parte de PPE¹¹. Si la paciente es una adolescente potencialmente embarazada no utilizará efavirenz por su potencial teratógeno¹². Del mismo modo, y ante la imposibilidad de testar de manera inmediata HLA-B-5107, no se recomienda el uso de abacavir en las pautas de PPE.

Así, habitualmente se recomienda triple terapia incluyendo 2 ITIAN+ 1 IP o un ITINN. Las combinaciones recomendadas son:

- **Zidovudina + lamivudina o emtricitabina + lopinavir/ritonavir**, por la disponibilidad de formulaciones pediátricas, experiencia de utilización, potencia y disponibilidad generalizada en la mayoría de los centros.
- **Zidovudina + lamivudina o emtricitabina+ efavirenz**. Sólo en mayores de 3 años y en aquellos casos que no se pueda utilizar los IPs, siempre que se descarte que la paciente pueda estar embarazada.

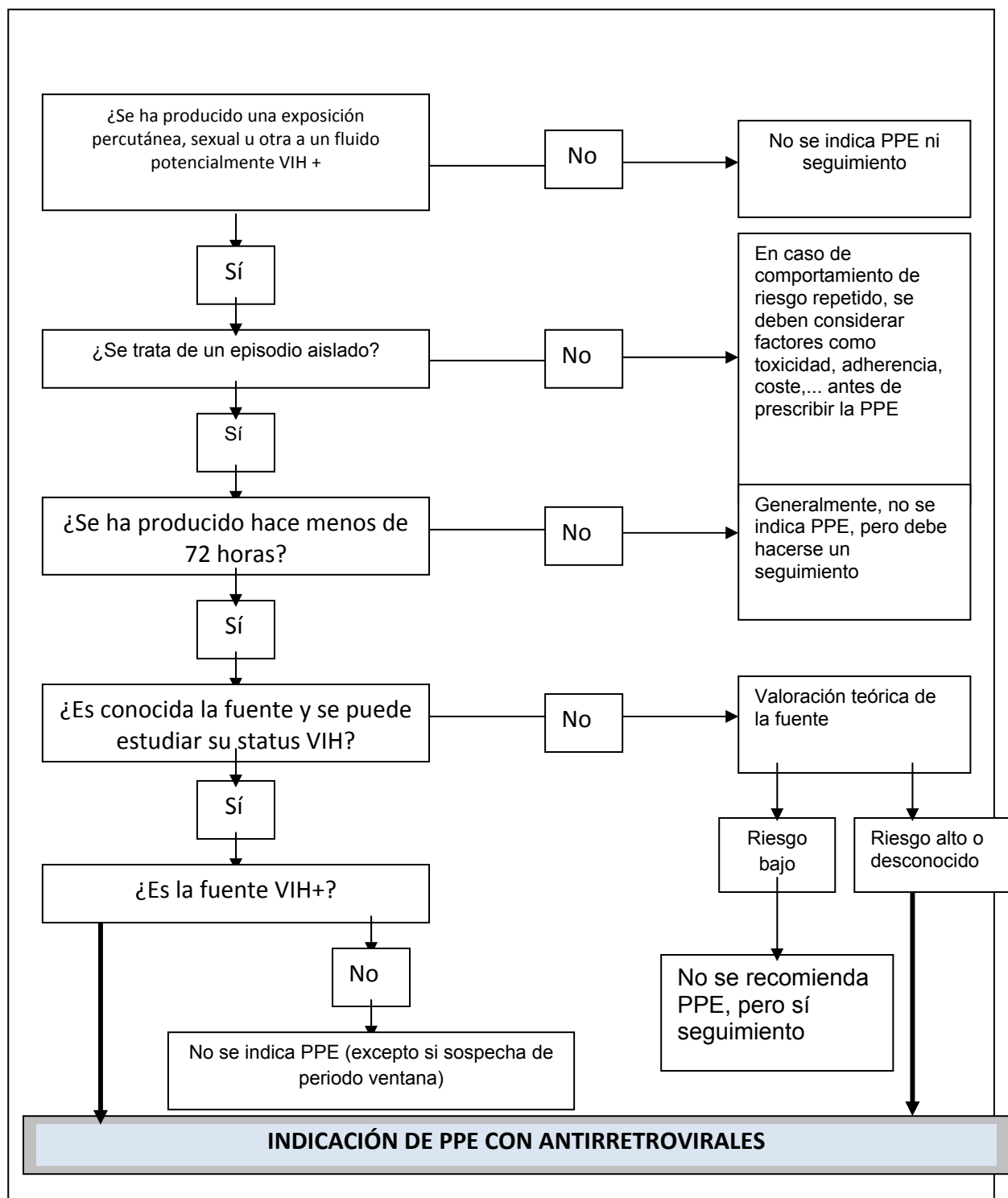
* Si el paciente es mayor de 13 años y tiene capacidad para tragar comprimidos y cápsulas puede valorarse la administración conjunta de zidovudina y lamivudina como Combivir®. Del mismo modo, en este tipo de pacientes puede substituirse la pauta de zidovudina + lamivudina por emtricitabina + tenofovir en forma de Truvada®.

* La pauta de dosificación es la que se indica en la Anexo II (apartado 6) de este mismo documento.

*Si hay sospecha de infección con una cepa resistente y se conoce la historia antirretroviral de la fuente pueden introducirse las modificaciones pertinentes, pero estas decisiones nunca retrasarán el inicio de la PPE y se tomarán con la concurrencia de un experto en infección por VIH.

* Los principales efectos secundarios de estas pautas de PPE son mal estado general, náuseas y vómitos y diarrea. El resto de efectos adversos descritos para estos fármacos son excepcionales en esta situación.

Algoritmo de decisión en caso de potencial exposición al VIH



Recomendaciones:

- Como primera medida de profilaxis post-exposición se procederá a una limpieza con agua y jabón de la herida expuesta al VIH y se notificará el suceso al responsable legal del menor (C-III).
- Se deberán discutir con el menor y la familia los potenciales beneficios de la PPE y las toxicidades asociadas, en caso de valorarse su indicación (C-III).
- Las indicaciones de PPE se limitarán a aquellas situaciones de alto riesgo de transmisión, aisladas y que se hayan producido en las últimas 72 horas (C-III).
- En caso de indicarse PEE, se realizará con zidovudina con lamivudina o con emtricitabina y lopinavir/ritonavir o efavirenz (éste último solo si > 3 años de edad) (C-III).

Bibliografía:

1. Nourse CB, Charles CA, McKay M, Keenan P, Butler KM. Childhood needlestick injuries in the Dublin metropolitan area. *Ir Med J* 1997; 90: 66-9.14.
2. Wade NA, Birkhead GS, French PT. Short courses of zidovudine and perinatal transmission of HIV. *N Engl J Med* 1999;340: 1042-1043 [correspondence].
3. Noguera-Julian A, de José MI. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el seguimiento del niño expuesto al virus de la inmunodeficiencia humana y a fármacos antirretrovirales durante el embarazo y el periodo neonatal. *Anales Españoles de Pediatría* (Barcelona) 2012, en prensa.
4. Tsai CC, Emau P, Follins KE, Beck TW, Benveniste RE, Bischofberger N, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2- phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998; 72: 4265-73.
5. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* 2000; 74: 9771-5
6. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al: A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997, 337:1485–1490.

7. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures—worldwide, 1997–2000. *MMWR* 2001;49:1153-6.
8. Lindegren ML, Hanson IC, Hammett TA, Beil J, Fleming PL, Ward JW. Sexual abuse of children: intersection with the HIV epidemic. *Pediatrics* 1998; 102 (4). Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/4/e46>
9. Havens PL, and Committee on Pediatric AIDS. Exposure to human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis in children and adolescents for nonoccupational. *Pediatrics* 2003; 111: 1475-89.
10. Klemens S, Avery L, Weaver G, Wong C, Sable N Sr. HIV prophylaxis following sexual assault: experience with 30 survivors [Abstract 736]. Presented at the 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, California, October 25–28, 2001.
11. Wiebe ER, Comay SE, McGregor M, Ducceschi S. Offering HIV prophylaxis to people who have been sexually assaulted: 16 months' experience in a sexual assault service. *CMAJ* 2000; 162: 641–5.
12. Harnisch B, Samples CL. Use of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis in adolescent sexual assault victims. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 674-80.
13. Babl FE, Cooper ER, Damon B, et al. HIV postexposure prophylaxis children and adolescents. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 282-7.
14. Neu N, Heffernan S, Brown J, et al: Pediatric and adolescent HIV prophylaxis after sexual assault. Paper presented at the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 2000, San Francisco, CA. Available at: <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/491.htm>

13.- TAR EN SITUACIONES ESPECIALES. Coinfección TBC, VHC y VHB.

13.1 Coinfección por VIH y VHC.

La coinfección por el VHC y las complicaciones derivadas de la misma constituyen en la actualidad la primera causa de morbilidad en pacientes adultos infectados por el VIH en España.

Los pacientes adultos coinfectados por VIH y virus hepatotrópicos, tienen mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática, fibrosis hepática y hepatocarcinoma que aquellos sólo infectados por el VHC.

La coinfección VIH-VHC es poco frecuente en la edad pediátrica, donde la mayoría de niños se han infectado por ambos virus por transmisión vertical o a través de la transfusión de hemoderivados contaminados, previo al cribado de los mismos. La historia natural de la hepatitis C en la edad pediátrica tiene un curso más lento que en el adulto, que puede verse modificado en los pacientes con infección VIH que reciben tratamiento antirretroviral, existiendo poca información al respecto. El aumento de supervivencia de los pacientes pediátricos infectados por el VIH nos obliga a enfrentarnos a este nuevo problema.

Transmisión de la infección:

La transmisión vertical del VIH y VHC constituyen actualmente las principales vías de infección en la edad pediátrica. La transmisión vertical del VHC es más probable en madres coinfectadas por el VIH¹, si bien el TAR durante el embarazo disminuye el riesgo de transmisión del VHC². En gestantes coinfectadas las tasas de transmisión vertical del VHC son 2-3 veces más elevadas que en las monoinfectadas, siendo además más probable que los niños infectados por transmisión vertical por el VIH se infecten por el VHC. Las tasas de transmisión de la coinfección VIH-VHC, son menores y varían entre el 3,6% y 9,5%, siendo pues menos frecuente la transmisión de la coinfección que la del VIH y VHC aislados².

Los factores que se han demostrado relacionados con la transmisión vertical de la hepatitis C son fundamentalmente la carga viral materna de VHC y partos complicados o que precisen instrumentalización³. No se ha demostrado que ninguna medida realizada en el intento de disminuir la transmisión vertical sea realmente efectiva: Mientras algunos estudios establecen el papel protector de la cesarea electiva^{1,5}, otros no evidencian ningún beneficio de esta medida^{6,7}.

Historia natural de la enfermedad:

En la edad pediátrica la hepatitis C es poco sintomática y el curso de la enfermedad es leve: sólo un 10% de los pacientes presentan ictericia y no se conocen casos de hepatitis C fulminante. Mientras que entre un 20-25% de los pacientes adultos no infectados por el VIH que presentan una infección aguda, aclaran la viremia y normalizan la bioquímica hepática antes de 6 meses, en los niños con infección VHC por transmisión vertical el aclaramiento de la viremia es más lento, y puede producirse hasta los 3 años⁸. El aclaramiento de la infección es mucho menos probable en adultos y niños coinfectados por el VIH⁹. Estudios recientes demuestran que algunos polimorfismos genéticos (IL28B) están implicados en el aclaramiento de la viremia¹⁰.

La infección por el VHC persiste en el 80% de los casos y conduce a hepatitis

crónica persistente o activa, además entre un 20% y un 30% de los pacientes desarrollan cirrosis hepática. La fibrosis progresa lentamente desde la primoinfección, con una mediana de desarrollar cirrosis de 28 años. Esta progresión más lenta de la enfermedad hepática durante la infancia se explicaría por un fenómeno de inmunotolerancia para el VHC, aumentando la fibrosis a partir de la adolescencia. No obstante se han reportado casos de progresión a fibrosis más acelerada a edades tempranas de modo que esta heterogenicidad en la progresión hace que necesitemos conocer y analizar correctamente los pacientes pediátricos infectados desde la infancia^{9,12}. Por otra parte, la probabilidad de desarrollar un carcinoma hepatocelular no ha sido establecida en pacientes con infección por el VHC por transmisión vertical. La variabilidad en la evolución de la infección depende del equilibrio que se establece entre la inmunidad del huésped y la adaptación del virus.

En el adulto coinfectado se ha descrito que la infección VIH acelera la fibrosis debido a múltiples factores entre los que se encuentran la capacidad del VIH para infectar células estrelladas hepáticas y promover su activación sintetizando colágeno y acelerando la fibrosis¹³, por ello, en esta población se recomienda el TAR para controlar la replicación viral.

En el niño coinfectado por el VIH/VHC hay pocos estudios histopatológicos¹⁴, existen estudios recientes donde se demuestra que los marcadores subrogados de progresión como la hipertransaminasemia, falta de aclaramiento viral y nivel de viremia plasmática están presentes con mayor frecuencia en el niño coinfectado⁹. En algunas series de pocos casos parece que la fibrosis avanzada puede desarrollarse más precozmente que en el niño monoinfectado¹⁵, hasta 15,7% a los 13 años¹⁶.

Se han descrito en niños coinfectados serologías negativas para VHC con buena situación inmunológica^{16,17}, por tanto en el paciente pediátrico con infección VIH que mantiene transaminasas elevadas, se debe descartar la infección por el VHC mediante determinación de su genoma (PCR-ARN VHC).

Tratamiento.

El objetivo del tratamiento del VHC es obtener una respuesta virológica sostenida que prevenga el daño hepático. El tratamiento del VHC en el adulto coinfectado es prioritario debido a la importante morbilidad¹⁸. Las inferiores tasas de respuesta y la peor tolerancia al tratamiento del VHC con PEG-INF y ribavirina en la población adulta coinfectada con respecto a la monoinfectada han mejorado gracias a la utilización de protocolos de tratamiento adecuados a esta población^{19,20}. Los mejores resultados se han obtenido cuando se ha incluido la prevención y el tratamiento precoz de los efectos secundarios²⁰, el aumento del tiempo de tratamiento en aquellos

pacientes que responden, suspendiendo el tratamiento en pacientes no respondedores en la semana 12 así como la utilización de las dosis óptimas de PEG-INF y ribavirina. En los nuevos protocolos de tratamiento se contemplan también estudiar los polimorfismos del gen IL28B, predictor este de respuesta a IFN y también se tiene en cuenta cuales son las interacciones farmacológicas, evitando el empleo de algunos de los fármacos antirretrovirales que no deben utilizarse o ser utilizados con precaución²¹. Nuevos inhibidores de las proteasas del VHC como telaprevir o bocepravir muestran resultados prometedores en el tratamiento de pacientes adultos con VHC con factores desfavorables de respuesta a los esquemas de tratamiento actuales²².

Experiencia de tratamiento de la infección por VHC en pediatría.

El tratamiento de la hepatitis C con Peg-IF y ribavirina utilizando unas dosis semanal de PEG-IFN- α 2a de SC $m^2/(1,73 m^2) \times 180 \mu g$ o PEG-IFN- α 2b de 1,5 $\mu g/kg$ más 15 mg/kg/día de ribavirina, en pacientes pediátricos mono infectados por el VHC, ha demostrado ser efectivo y seguro. Según las series entre un 46% y un 53% de los pacientes con genotipo 1 tuvieron una respuesta viral sostenida y ésta se obtuvo en el 80%-100% de los niños con genotipo 2 y 3²³⁻²⁵. Los efectos secundarios que se encontraron durante el tratamiento de forma frecuente fueron síntomas gripales con neutropenia y trombopenia así como anemia. Síntomas menos frecuentes fueron alteración de hormonas tiroideas y disminución en la velocidad de crecimiento, pudiendo completar la mayoría de pacientes el tratamiento. Existen pocos estudios publicados que muestren el efecto del tratamiento de VHC en niños y adolescentes coinfectados²⁶.

Seguimiento de niños coinfectados por VIH y VHC.

Estos pacientes deben estar vacunados frente a los virus hepatotropos: VHA y VHB. Es necesario cuantificar la viremia por VHC, monitorizar la función hepática y conocer la situación histológica hepática siempre que sea posible.

Actualmente la disponibilidad de la elastografía (fibroScan) permite realizar una medida indirecta del grado de fibrosis. La biopsia hepática en los casos en que la elastografía sea desfavorable o si no se dispone de la misma, nos permitirá determinar exactamente el grado de fibrosis y de inflamación, evaluando con ello la necesidad o no de realizar tratamiento.

Si en el seguimiento se demuestra progresión de la enfermedad a nivel histológico podría contemplarse el tratamiento con PEG-INF+ribavirina. Antes de iniciar el tratamiento debe determinarse el genotipo del VHC y la carga viral basal, ya que ambos son predictores de la respuesta al tratamiento combinado. La coinfección por

VHC en el niño con VIH parece no afectar en los primeros años de vida a la progresión de la infección VIH²⁷. En la actualidad no hay evidencia para contraindicar ningún antirretroviral en niños coinfectados. Se debe considerar un inicio más precoz de TAR en niños coinfectados. No está indicado retrasar el TAR o suspender el mismo debido a esta causa debiéndose priorizar en el tratamiento la elección de fármacos con menor toxicidad hepática.

13.2- Coinfección por VIH y VHB.

Actualmente los casos pediátricos de coinfección VIH y VHB son secundarios a embarazos no controlados, en los que no se realizó profilaxis frente a la transmisión vertical del VHB con gammaglobulina y vacuna.

La coinfección por VHB parece no tener repercusión sobre el curso de la infección VIH²⁸.

El TAR puede repercutir sobre la infección por VHB, y puede ser hepatotóxico; pero también el TAR al inducir una reconstitución inmunitaria puede ser beneficioso para la infección VHB y producir un aclaramiento del ADN del virus²⁸. Si coexisten infecciones por VHB y VHC, la infección por VHC parece ser la predominante.

El objetivo del tratamiento del VHB es reducir la replicación viral para prevenir el daño hepático²⁹. El paciente coinfectado por VIH y VHB en el que está indicado TAR, éste debe incluir lamivudina o emtricitabina y tenofovir, fármacos activos frente a los dos virus. Si el TAR está instaurado y se necesita cambiar no se deben retirar del tratamiento los fármacos activos para VHB. Si no es necesario tratar el VIH se valorará realizar tratamiento dependiendo del ADN del VHB y de la presencia de hipertransaminemia pudiéndose administrar PEG-IFN o telbivudina asociada o no a adefovir. Entecavir, fármaco activo frente al VHB y al VIH no debe utilizarse si no está controlada la replicación del VIH con otros fármacos, debido a la posibilidad de generar mutaciones de resistencia. También puede optarse por iniciar tratamiento antirretroviral más precozmente, incluyendo lamivudina ó emtricitavina o tenofovir, todos ellos activos frente ambos virus^{30,31}.

Recomendaciones

- Los pacientes pediátricos coinfectados por el VHC tienen mayor riesgo de progresión y daño hepático, que los pacientes infectados sólo por el VHC (B-II).
- Es necesario evaluar la alteración secundaria a la infección por el VHC y/o VHB en el paciente pediátrico coinfectado por el VIH. Se aconseja realizar de forma periódica una elastografía hepática y valorar la indicación de biopsia para el estudio histológico (C-III).
- Se debe vacunar frente a VHA a los coinfectados por VHC y VHB y frente a VHB a los coinfectados por VHC que no estén inmunizados previamente (C-III).
- No se contraindica ningún FAR en caso de coinfección con VHC o VHB si la función hepática está preservada (B-II), pero se debe priorizar el uso de los que tienen el menor potencial de hepatotoxicidad (C-III).
- Ante un paciente que mantiene transaminasas elevadas debe descartarse la coinfección por virus hepatotropos (VHC y VHB), incluyendo la detección del ARN-VHC por PCR (C-III).
- No hay suficiente experiencia de eficacia y seguridad del tratamiento de la hepatitis C en pacientes pediátricos coinfectados. No obstante atendiendo al riesgo de progresión de la enfermedad hepática debe contemplarse realizar tratamiento con Peg-IF y ribavirina (C-III)
- El TAR del paciente coinfectado por VIH y VHB debe incluir FAR activos frente a ambos virus: lamivudina o emtricitavina, o tenofovir (C-III).
- En pacientes coinfectados en los que por cualquier motivo se suspenda 3TC, FTC o TDF, se debe incluir en el TAR otro fármaco con actividad anti-VHB (C-III)

13.3- TAR en pacientes con coinfección con: Tuberculosis.

El inicio del TAR en niños, sobre todo en menores de 2 años, reduce la morbimortalidad de la infección VIH. En el ensayo clínico CHER, el diagnóstico de la infección VIH y el consecuente TAR precoz en los primeros meses de vida, redujo la incidencia de TB en un 50% comparado con el TAR iniciado a la edad media de 7 meses³². No obstante existen pocos datos de la conveniencia del inicio precoz del TAR en niños con infección latente, enfermedad confirmada o sospecha por *Mycobacterium*

tuberculosis. Uno de los principales problemas es debido precisamente a las dificultades para asegurar el diagnóstico de la tuberculosis (TB) de forma precoz, con lo que la toma de decisiones es aun más problemática. El siguiente problema es decidir cuándo y con qué iniciar el TAR en un niño coinfectado, o si en un niño que recibe TAR se debe hacer algún cambio ante un nuevo diagnóstico de TB (exposición, infección latente o enfermedad).

En cuanto a la pauta estándar antituberculosa en estos pacientes, es la misma que en pacientes no infectados por el VIH, ya que tiene la misma eficacia que en la población general. Por lo tanto, se recomienda el inicio de tratamiento con 4 fármacos: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, y un cuarto fármaco a elegir entre etambutol y un aminoglucósido como amikacina o estreptomina³³. La adición de un cuarto fármaco no aumenta la capacidad bactericida o esterilizante, pero proporciona un seguro en caso de existencia de resistencias a alguno de los fármacos de la pauta de inicio. Siempre que sea posible, se recomienda el empleo de coformulaciones galénicas, para mejorar la tolerancia y el cumplimiento terapéutico. La única diferencia es la duración del tratamiento, que en niños infectados por el VIH debe ser de al menos 9 meses, aunque no se ha demostrado con ensayos aleatorizados que esta duración sea mejor que la de estándar de 6 meses.

Todavía son necesarios más datos en adultos y en niños sobre el tratamiento de pacientes coinfectados con malnutrición, formas extrapulmonares, cepas resistentes y empleo de fármacos que no sean de primera línea.

Momento de inicio del TAR en un paciente con coinfección VIH-TB.

El tratamiento concomitante de la TB y de la infección por el VIH conlleva diversos inconvenientes. Las interacciones farmacológicas, el solapamiento de la toxicidad, el desarrollo de resistencias y el elevado número de fármacos son algunos de los problemas que dificultan el tratamiento de estos pacientes. Por otro lado, desde hace años, existe la hipótesis de que si un paciente con infección por VIH y TB recibe TAR precozmente, la mejoría inmunitaria que se produce por los FAR puede provocar un empeoramiento de la enfermedad o que se desarrolle ésta a partir de una infección latente. Este fenómeno, que se engloba dentro de lo que se conoce por síndrome de reconstitución inmune (SIRI, IRIS), se ha descrito en algunos pacientes con TB y con otras infecciones oportunistas, pero existen datos limitados en niños infectados. Hay algunos estudios publicados de África, en los que se observan casos de reconstitución inmune tanto de TB como secundarios a vacunación con BCG³⁴.

Actualmente, disponemos de información más concreta y fiable de la conveniencia de iniciar o no precozmente el TAR en estos casos, pero procede de ensayos clínicos

realizados en población adulta, aunque mientras tanto debería ser extrapolada a la población pediátrica. El estudio SAPIT³⁵, con 642 pacientes, concluyó que el TAR debe iniciarse durante el tratamiento antituberculoso, ya que los pacientes que lo iniciaron precozmente presentaban una reducción del 56% de la mortalidad (5,4 frente a 12,1 muertes por cada 100 pacientes-año; $p=0,003$). Este porcentaje ascendía a 68% si se selecciona a los pacientes más inmunodeprimidos ($CD4 < 50$ cels/microL)³⁵. Este fenómeno también se observó en el estudio CAMELIA, donde se demostró que en aquellos pacientes más inmunodeprimidos ($CD4 < 25$ cels/microL), si el TAR se iniciaba en las 2 primeras semanas de tratamiento antituberculoso se producía una menor mortalidad que si se iniciaba pasadas 8 semanas (8,3% versus 13,8%)³⁶. En todos estos estudios, el inicio precoz de TAR se acompañó de mayor incidencia de reconstitución inmune, pero sin añadir mortalidad. En cuanto a la actitud a seguir ante este síndrome, si es leve o moderado se recomienda seguir con el mismo TAR y emplear tratamiento sintomático; si es grave, no existen datos fiables sobre qué hacer con el TAR, y se recomienda hacer una prueba con corticoides, prednisona 1 mg/kg/día o equivalentes, durante 2-3 semanas.

Teniendo en cuenta todos estos datos, actualmente en pacientes con coinfección por VIH y TB, si existe indicación de TAR, se recomienda que éste se inicie durante el tratamiento de la TB, y si el paciente está muy inmunodeprimido (estadio 3), que el TAR se inicie precozmente, siempre en las primeras 8 semanas del tratamiento antituberculoso, preferentemente las 2 primeras³⁷. También se recomienda emplear dosis altas de los fármacos antituberculosos³⁷, aunque son necesarios más datos a cerca de esta práctica.

TAR de inicio en un paciente con coinfección VIH-TB.

Rifampicina es un potente inductor enzimático. Disminuye los niveles plasmáticos de los ITINN, sobre todo de la nevirapina en estudios en adultos³⁸, aunque en niños existen datos contradictorios, habiéndose encontrado estudios con poco pacientes en los que no había diferencias significativas en los niveles de nevirapina³⁹. En caso de emplearla, se recomienda que se haga en el límite alto de la dosis.

Efavirenz parece ser el fármaco de elección a emplear junto a dos ITIAN, tanto en adultos como en niños, aunque existen datos limitados sobre farmacocinética en menores de 3 años y no existe presentación en solución pediátrica. En caso de emplear efavirenz, se ha sugerido que en pacientes de más de 60 kg se administre una dosis de 800 mg cada 24 horas, aunque no suele modificarse la dosis habitual. Con estas dosis no se ha observado un aumento de los efectos secundarios.

Por otro lado, la rifampicina disminuye los niveles de los IP, por lo que su empleo concomitante se debería evitar en la medida de lo posible. En el estudio de Zanoni⁴⁰ el 63% de los niños con TB en tratamiento y en TAR con pautas basadas en IP, consiguieron control de la replicación viral a los 6 meses, siendo esta cifra significativamente menor a la alcanzada por los niños no coinfectados con la misma pauta (78%). Doblar la dosis de lopinavir-ritonavir ha demostrado no ser útil para alcanzar niveles terapéuticos de lopinavir⁴¹, ni para obtener una supresión virológica adecuada ⁴². Sin embargo, en un estudio reciente realizado en Sudáfrica en niños coinfectados de entre 6 y 24 meses de edad, empleando lopinavir con 4 veces la dosis de ritonavir (denominado en el estudio como *super-boosted lopinavir*), se acompañó de una adecuada supresión virológica a los 12 meses y no de mayor toxicidad hepática moderada-grave, comparada con un grupo control⁴².

El empleo de rifabutin en vez de rifampicina no está del todo aceptado en niños, por falta de experiencia, pero se utiliza con frecuencia en adultos en quienes se debe utilizar un IP.

La pauta con menos interacciones significativas con la rifampicina sería una basada en 3 FAR de la familia de los ITIAN. Sin embargo, existen datos contradictorios en cuanto a la eficacia en adultos, y en general no se recomienda.

El diagnóstico de una TB en un niño que ya estaba recibiendo TAR debe hacer replantear el mismo. Debido a las interacciones descritas con rifampicina, idealmente debe recurrirse a una pauta basada en efavirenz en mayores de 3 años o nevirapina a dosis altas en menores de 3 años, o emplear lopinavir con dosis cuatuplicada de ritonavir.

Todos los fármacos antituberculosos de primera línea se asocian a disfunción hepática, como los FAR habituales. Otros efectos adversos comunes son las intolerancia gastrointestinal, la neuropatía periférica (didanosina, isoniacida, cicloserina), disfunción del SNC (efavirenz, isoniacida, cicloserina), anemia (ZDV, rifampicina) y exantema (efavirenz, nevirapina, abacavir, antituberculosos de primera línea).

En cuanto a los fármacos más novedosos existe aún menos experiencia. En cuanto a raltegravir, la FDA y la EMA recomiendan duplicar la dosis de este cuando se emplea junto a rifampicina, lo que hace encarecer aun más la pauta. Con maraviroc también parece que es necesario el aumento de las dosis, pero no está bien definido aún.

Recomendaciones:

- Las recomendaciones de tratamiento antituberculoso son las mismas que para la población pediátrica no infectada (A-II). La única diferencia actualmente es la duración, que en niños VIH debe ser de 9 meses (C-III).
- En pacientes con una coinfección por VIH y TB, si existe indicación de TAR, éste debe iniciarse durante el tratamiento de la TB, y si el paciente está muy inmunodeprimido (estadio 3), el TAR debe iniciarse precozmente, siempre en las primeras 8 semanas del tratamiento antituberculoso, preferentemente las 2 primeras semanas (A-I).
- El TAR debe evitar, si es posible, la inclusión en la pauta de los IPs (A-II).
- Si es posible, se empleará un régimen basado en efavirenz en mayores de 3 años o nevirapina en menores de 3 años (A-II).
- En caso de no poder usar efavirenz o nevirapina, podría emplearse lopinavir con dosis cuádruple de ritonavir (C-III).

Bibliografía:

1. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) : a meta-analysis. Int J Epidemiol 2003;32(5):727-734.
2. England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. Lancet Infect Dis. 2006 Feb;6(2):83-90.
3. Steininger C, Kundi M, Jatko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother to infant transmission of hepatitis virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. J Infect Dis 2003;18(3):345-351.
4. Hayashida A, Inaba N, Oshima K, et al. Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33:417-422.
5. Schackman BR, Oneda K, Goldie SJ, The cost-effectiveness of elective Cesarean delivery to prevent hepatitis C transmission in HIV-coinfected women. AIDS 2004;18(13):1827-1834.
6. Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V, et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother to child transmission of hepatitis C virus?. AIDS 2007;21:1811-1815.
7. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from

- HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2011 Feb;283(2):255-60.
8. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, Zancan L, Pedditzi S, Bortolotti F. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2003 Jul;70(3):373-7.
 9. Claret-Teruel G, Noguera-Julian A, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Sánchez E, Jiménez R, Fortuny C. Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2011 Sep;30(9):801-4.
 10. Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Salmerón-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. Hepatology. 2011 Jun;53(6):1830-8.
 11. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008 Jun;134(7):1900-7.
 12. Zein NN. Hepatitis C in children: recent advances. Curr Opin Pediatr 2007; 19: 570-574.
 13. Tuyama A, Hong F, Mosoian A, Chen P, Chen B, Fiel I, et al. HIV Entry and Replication in Stellate Cells Promotes Cellular Activation and Fibrogenesis: Implications for Hepatic Fibrosis in HIV/HCV Coinfection. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 3-6 2008. Abstract 57.
 14. Thuret I, Lacaille F, Canioni D, Roquelaure B, Michel G, Blanche S. Histopathology of the liver in adolescents coinfecting with HIV and hepatitis C virus. AIDS 2003;17; 2265-2271.
 15. Mohan P et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis infection in children. J Pediatr. 2007;150:168-74.
 16. Navarro ML, Martín Fontelos P, Mellado MJ, et al. The Madrid Cohort of HIV Infected children. Abstract R-132. Presented at: CROI. Los Angeles. 2007.
 17. Dapena M, Noguera-Julian A, de José MI, Mellado MJ, Neth O, C. Gavilán C, et al. *Results from the implementation of Occult Hepatitis Screening in the Spanish Cohort of HIV-infected Pediatric Patients (CoRISpe)*. 3rd International Workshop on HIV Pediatrics, Rome (Italy) 15-16 Julio 2011.
 18. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Oteo JA, Gómez Sirvent JL and CoRISTemporal trends in liver –related mortality in a prospective cohort of HIV

infected patients in Spain, 1997-2008. 17-20 July 2011 IAS Rome Italy
WEAB0101 - Oral Abstract

19. Soriano V, Nuñez M, Miralles C, et al. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV-HCV coinfecting patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, November 2006 (abstract LB-2).
20. Soriano V, Vispo E, Portu J, et al. (PERICO Study Team). Failure of high ribavirin doses plus pre-emptive erythropoietin along with PegIFN to increase ribavirin plasma exposure and improve rapid virological response in HCV/HIV positive patients. 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, USA. 2008. Abstract H-2321
21. Soriano V, Pouti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2007, 21:1073-1089.
22. Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. Curr Opin HIV AIDS. 2011 Nov;6(6):508-13.
23. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al.. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol. 2010 Apr;52(4):501-7.
24. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, et al.. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatr Infect Dis J. 2008 Feb;27(2):142-8.
25. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, for the Peds-C Clinical Research Network. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011 Feb;140(2):450-458.e1.
26. Rosso R, Di Biagio A, Mikulska M, Nicco E, Bernardini C, Viscoli C. Safety and efficacy of pegylated interferon and ribavirin in adolescents with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus acquired perinatally. J Med Virol. 2010 Jul;82(7):1110-4.
27. Micheloud D, Jensen J, Bellón JM, Gonzalez R, Mellado MJ, Navarro ML for the Spanish Group of Pediatric HIV Infection. Long-term response to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting children: 6 years of follow-up. Pediatr Infect Dis J. 2007 Nov;26(11):1061-4.

28. Rouanet I, Peyriere H, Mauboussin JM, Terrail N, Vincent D. Acute clinical hepatitis by immune restoration in a human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting patient receiving antiretroviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:95-7.
29. Shah U, Kelly D, Chang MH, et al.. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Apr;48(4):399-404.
30. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS*. 2008;22:1399-410.
31. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al;. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med*. 2008; 2:82-8.
32. Violari A, Cotton MF, Gib DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008;359:2233-44.
33. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Pérez D, en representación del Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:447-458.
34. Rabie H, Violari A, Duong T, Madhi SA, Josipovic D, Innes S; CHER team. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacilli Calmette-Guérin immune reconstitution adenitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1194-200.
35. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
36. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471-1481.
37. International Union against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) and World Health Organisation. Guidance for national tuberculosis and HIV programmes on the management of tuberculosis in HIV-infected children: Recommendations for a public health approach. The Union. Paris, France. March 2010. Available from: <http://www.theunion.org/index.php/resources/scientificpublications/>

index.php?id=630&cid=759&fid=57&task=download&option=com_flexicontent&Itemid=70&lang=en. (último acceso: 15 diciembre 2011).

38. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009;48:1752-9.
39. Shah I, Swaminathan S, Ramachandran G, et al. Serum nevirapine and efavirenz concentrations and effect of concomitant use of rifampicin in HIV infected children on antiretroviral therapy. *Indian Pediatr* 2011 Mar 15. pii: S097475591000276-1. [Epub ahead of print]
40. Zandoni BC, Phungula T, Zandoni HM, France H, Feeney ME. Impact of tuberculosis cotreatment on viral suppression rates among HIV positive children initiating HAART. *AIDS* 2011;25:49-55.
41. McIlleron H, Ren Y, Nuttall J, et al. Lopinavir exposure is insufficient in children given double doses of lopinavir/ritonavir during rifampicin-based treatment for tuberculosis. *Antivir Ther* 2011;16:417-21.
42. Frohoff C, Moodley M, Fairlie L, et al. Antiretroviral therapy outcomes in HIV-infected children after adjusting protease inhibitor dosing during tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2011;6:e17273.

14.- PERSPECTIVAS FUTURAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. OTRAS ESTRATEGIAS Y NUEVOS FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN.

14.1 interrupción del tratamiento (ver apartado 9):

La interrupción del tratamiento antirretroviral es en ocasiones un recurso cuando el niño o adolescente está tomando la medicación de manera errática¹, la interrupción evitaría la selección de resistencias durante la interrupción y permite reevaluar la situación del paciente. Sin embargo la interrupción programada no está recomendada en el momento actual. A pesar de que los datos del estudio PENTA 11 de interrupción programada basada en el nivel de CD4 en niños fueron prometedores² los datos en el estudio SMART en adultos mostraron que la estrategia de interrupción programada tenía más riesgo de complicaciones infecciosas oportunistas y también más mortalidad global³. Una estrategia diferente es la interrupción durante unos días a la semana, especialmente pensado para los adolescentes y adultos jóvenes que tienen problemas de adherencia más frecuentes el fin de semana. La idea es que se puede mantener la

carga viral indetectable y disminuir la toxicidad, el coste y la carga de tomar comprimidos todos los días. El estudio FOTO en adultos ha demostrado buena respuesta⁴, en niños el estudio PENTA 16 ha empezado a reclutar pacientes para en un ensayo aleatorizado para comparar la estrategia de tratamiento continuado frente a la interrupción del tratamiento durante 2 días del fin de semana en niños con un tratamiento estable con efavirenz⁵.

14.2 Otras estrategias terapéuticas:

Una estrategia en estudio en niños es la administración de LPV-r cada 24 horas en lugar de cada 12 horas. El estudio PENTA 18 está realizando un ensayo clínico aleatorizado para comparar ambas pautas de administración⁶. También se ha planteado la posibilidad de, como se ha realizado en adultos con éxito, dejar a los niños que estén con carga viral indetectable con un régimen estándar de triple terapia con lopinavir/ritonavir en monoterapia con LPV-r o DRV-r. Aunque existen algunas descripciones de casos aislados⁷, series de casos⁸ y estudios con buena respuesta⁹ se necesita un ensayo aleatorizado para evaluar dicha estrategia. El grupo PENTA se ha planteado realizar dicho estudio con monoterapia con DRV-r.

14.3 nuevos fármacos antirretrovirales

No análogos de nucleótidos:

- *Lersivirina*: se une de manera distinta de los no análogos clásicos a la transcriptasa inversa por lo tanto puede ser eficaz en pacientes con resistencia a EFV y NVP¹⁰. En un ensayo clínico reciente, fase IIb en adultos, comparado con EFV en pacientes naïve se encontró similar eficacia virológica aunque los pacientes con CV alta si tenían más fracasos, además se encontró mayor frecuencia de náuseas y cefalea que con el tratamiento con EFV¹¹.
- *Rilpivirina*. Es el fármaco nuevo que ya está aprobado para pacientes adultos. Se trata de un inhibidor de retrotranscriptasa no análogo de nucleósido (ITINN) de administración una vez al día que ha presentado recientemente los resultados de los ensayos fase III ECHO¹² y THRIVE¹³ realizados en pacientes naïve y comparando con un régimen estándar con EFV. Se encontró que no había inferioridad con respecto al tratamiento con EFV y que tenía una buena tolerancia aunque había más fracasos virológicos.

Inhibidores de la integrasa:

- *Dolutegravir*. Se trata de un nuevo inhibidor de la integrasa que no requiere potenciador y que en pacientes no expuestos a inhibidores de la integrasa podría administrarse una vez al día. En un ensayo Fase IIb en pacientes naive adultos frente a EFV se encontró que dolutegravir tenía una eficacia virológica similar a EFV con descenso de la CV más rápido y con poca toxicidadⁱ. El próximo ensayo en fase III se está planeando realizarse con la combinación a dosis fijas una vez al día de dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg¹⁴.
- *Elvitegravir*. Se trata de otro inhibidor de la integrasa que se puede administrar una vez al día, que requiere potenciador. Se ha publicado recientemente el resultado de un ensayo de rescate en comparación con raltegravir: el principal beneficio es la administración una vez al día, pues la eficacia es similar. Los pacientes tratados con elvitegravir presentaron con más frecuencia diarrea y los pacientes tratados con raltegravir más frecuencia de hipertransaminasemia¹⁵. Además se está realizando un ensayo en fase 2 en pacientes naive de un comprimido de combinación fija una vez al día que incluye elvitegravir (QUAD: elvitegravir, emtricitabina, tenofovir y el nuevo potenciador cobicistat) comparado con la coformulación de efavirenz-tenofovir-emtricitabina.

Bibliografía:

1. Monpoux F, Tricoire J, Lalande M, Reliquet V, Bebin B, Thuret I. Treatment interruption for virological failure or as sparing régime in children with chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 2004; 18: 2401-9.
2. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS*. 2010; 24: 231-41.
3. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2283-96.
4. Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, McLaughlin KA, Morse GD. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials*. 2007; 8: 19-23.

5. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. BREATHER. PENTA 16 Trial. Accesible en: http://www.pentatrials.org/BREATHER%20_PENTA%2016_%20protocol%20version%201.4%20trial%20summary.pdf
6. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. KONCERT. PENTA 18 Trial. Accessible en: http://www.pentatrials.org/PENTA%2018%20Trial%20Summary%201.5_colour%20booklet.pdf
7. Espiau M, Soler-Palacín P, Borrull A, Figueras C. Monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir debido a intolerancia a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos en un paciente pediátrico infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 319.
8. Mur-Sierra A, López-Segura N, López-Vilchez MA. Simplificación a monoterapia con lopinavir/ritonavir en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 51-4.
9. Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Puthanakit T, Mengthaisong T, Wongsabut J, Lmbiganon P, et al. Monoboosted lopinavir/ritonavir as simplified second-line maintenance therapy in virologically suppressed children. *AIDS*. 2011; 25: 315-23.
10. Corbau R, Mori J, Phillips C, et al. Lersivirine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with activity against drug-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 2010; 54: 4451-63.
11. P Vernazza, C Wang, A Pozniak, et al. Efficacy and safety of lersivirine (UK-453,061) vs efavirenz in antiretroviral treatment-naive HIV-1-infected patients: week 48 primary analysis results from an ongoing, multicentre, randomised, double-blind, phase IIb trial (study A5271015). 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2011). Rome, July 17-20, 2011. Abstract TUAB0101.
12. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 236-46.
13. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in

treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011; 378: 229-37.

14. Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2011. Oct 21. (Epub ahead of print).
15. Boyd M. Dolutegravir-a promising antiretroviral in development. *Lancet Infect Dis*. 2011 Oct 21. (Epub ahead of print).
16. Molina JM, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 18 Oct. (Epub ahead of print).

15.- PASO A LA CONSULTA DE ADULTOS.

La adolescencia es el periodo comprendido entre la infancia y la edad adulta en el que se produce un importante cambio físico, psicosocial y emocional. Tradicionalmente, comprendía entre los 13-19 años, pero los límites cronológicos y cognitivos de este periodo no están claros, existiendo diferentes enfoques teóricos y prácticos¹. Para la OMS la edad adolescente discurre entre los 12 y 21 años, para la Academia Americana de Pediatría entre los 13 y 21 años², mientras que para el CDC dura hasta los 24 años³. En España, la adolescencia termina “legalmente” a los 18 años, momento en el que el individuo adquiere autonomía oficial.

El paso de un adolescente con una enfermedad crónica (cardiopatía, fibrosis quística, diabetes) a la unidad de adultos correspondiente suele ser un camino complicado⁴⁻⁹, por lo que la experiencia acumulada de estas unidades de transición de adolescentes con patologías crónicas puede servir de referencia a las unidades de transición de VIH dada la limitada experiencia de estas últimas^{1,2}.

Podemos definir la transición del adolescente infectado por VIH como un proceso activo que pretende dar respuesta médica, psicosocial, emocional y educacional o vocacional al paciente al aproximarse al sistema sanitario del adulto⁴⁻¹⁰.

El aumento de la supervivencia de los niños infectados por VIH por transmisión vertical en los últimos años ha provocado que las unidades pediátricas tengan un alto porcentaje de pacientes con edades entre los 10 y 18 años¹. Por otro lado, cada vez existe un grupo más numeroso de adolescentes entre 13-24 años que adquieren la infección VIH en relación con prácticas de riesgo, especialmente varones

homosexuales y mujeres heterosexuales, con unas características específicas respecto a los adolescentes infectados por transmisión vertical (**Tabla XIV**)^{1,11}. De esta manera, éstos últimos tienen una historia más larga de enfermedad, con estadios más avanzados de la misma, tratamientos ARV más complejos, frecuentes resistencias virales asociadas, peor respuesta inmune a las vacunas y más dificultades para conseguir una autonomía funcional debido a problemas físicos y de desarrollo. Aunque normalmente los adolescentes infectados por prácticas de riesgo suelen derivarse a clínicas de adultos, también requieren una especial atención y serán comentados en este capítulo.

En el caso del adolescente infectado, suele existir una fuerte dependencia y vínculo afectivo del paciente y sus cuidadores con la unidad pediátrica. Por ello, la entrada en el sistema del adulto, más despersonalizado e intimidante, puede conllevar una falta de adherencia del adolescente, tanto a las citas como a la medicación¹². Finalmente, cabe destacar que la infección VIH es una enfermedad que puede afectar a poblaciones socialmente desfavorecidas, y, con frecuencia, a más de un miembro de una misma familia, requiriendo tanto soporte médico, como socioeconómico y psicosocial, complicando su transición a las unidades de adultos^{1,12}.

15.1 Problemas específicos de los adolescentes con infección VIH: Unidad de Adolescentes.

Actualmente, gran parte de nuestro trabajo debe ir dedicado a los problemas más críticos de este periodo relacionados con su infección, como: 1) Mejora de la adherencia al tratamiento; 2) Control médico y psicológico de los efectos adversos, incluidos los del aspecto corporal; 3) Problemas propios de la pubertad; 4) Información o revelación del diagnóstico de infección por VIH y connotaciones sobre la confidencialidad; 5) Información de las formas de transmisión, muy ligado a la educación sexual; y 6) **Paso progresivo a la Unidad de Adultos.**

Así, parece importante que exista una **clínica o unidad para adolescentes (UA)** infectados por el VIH que atienda de forma óptima las necesidades de estos pacientes, y **los prepare para la transición a adultos**^[1, 12-14]. El personal sanitario de estas clínicas debe estar muy concienciado y preparado en relación a los problemas de estos pacientes^[1, 15]. Esta UA debería centralizar el resto de recursos sanitarios y psicosociales que estos pacientes necesitan (AIII). El equipo que trabaje con estos pacientes debe ser **multidisciplinario**: pediatras en colaboración con infectólogos de adultos (especialmente para la fase previa a la transición), enfermera, trabajador social, psicólogo, farmacéuticos y, de manera óptima, un nutricionista y un educador. Este equipo multidisciplinar debería ser capaz de dar una adecuada información al

adolescente sobre la transmisión de VIH (AI)^[16]. La colaboración con infectólogos de adultos también servirá para mejorar la atención de estos pacientes en situaciones de ingreso en las que, con frecuencia, ocurren en las unidades de adultos¹.

Las adolescentes infectadas por VIH deberían ser remitidas al **servicio de ginecología**, con preferencia con experiencia en adolescentes, en salud reproductiva y transmisión perinatal (AIII). Idealmente, este servicio debería ser accesible y con experiencia en la interacción de los FAR (especialmente con contraceptivos hormonales orales) y la educación sobre la doble protección (incluyendo siempre preservativo para evitar la transmisión del VIH). Debería existir un estrecho contacto con el pediatra, quien decidirá quién debe ser el médico de referencia en caso de embarazo (AIII).

Por último, es frecuente que exista una alta proporción de **enfermedades mentales** en los adolescentes infectados, por lo que es importante que haya un fácil acceso a unidades especializadas en salud mental y psicosocial^[16-18].

Paso a la Unidad de Adultos.

La atención sanitaria de los niños por las unidades de pediatría termina oficialmente a los 14-15 años en todas las Comunidades Autónomas, por lo que la etapa tardía de la adolescencia debería ser atendida, teóricamente, en unidades de adultos. Sin embargo, la edad para la transición a clínicas de adultos de niños con enfermedades crónicas es más prolongada y variable.

La edad del paso a adultos de los adolescentes con VIH no está establecida ni legal ni médicamente, aunque no debe ser antes de los 14 años. La edad en la que los adolescentes se transfieren en España varía según cada área, e, incluso, cada hospital, siendo la mediana en la cohorte de Madrid de 19 años¹⁹. En otros países, y así lo recomiendan algunos expertos, esta transición ocurre a una edad más tardía, entre los 21-24 años¹. Idealmente, la preparación de este paso debería comenzar precozmente, siendo recomendable que sea de forma gradual y flexible, con un programa prefijado en el que participen la UA y la unidad de adultos ^[1, 2, 12, 16, 20].

El **objetivo fundamental del proceso de transición** es minimizar la ansiedad y maximizar la satisfacción del paciente y su permanencia en el sistema sanitario. Se han publicado recientemente **unas guías de transición del adolescente por parte del Estado de Nueva York**^[16] que pretenden ayudar al personal sanitario en el proceso de transición de estos pacientes. Los principios generales de estas guías son:

- La transición debe ser un **proceso individualizado** y flexible, con un plan coordinado con la unidad de adultos en el que participe el paciente y su familia.

- Deber existir un profesional sanitario que asuma la responsabilidad de la coordinación de este proceso. Este profesional no tiene por qué ser un médico.
- Conviene que exista un **médico de adultos comprometido** y dispuesto al cuidado y seguimiento de estos adolescentes y adultos jóvenes.
- El proceso de transición debe **iniciarse de forma precoz**, asegurando una relación fluida entre la UA y la de adultos durante todo el proceso.
- Conviene la participación de un **equipo multidisciplinario**, incluyendo a pacientes en proceso de transición o que la hayan completado recientemente.
- Hay que tener en cuenta todos los aspectos de salud de estos pacientes, y convendría redactar un **informe clínico actualizado** y accesible (ver **tabla B**).
- Es fundamental favorecer que los adolescentes expresen sus opiniones.
- Conviene mantener un adecuado **grado de formación de todo el personal implicado** en el proceso de transición.

1. Barreras y retos asociados a los adolescentes con VIH que dificultan su transición a las unidades de adultos.

Los adolescentes infectados suelen presentar ansiedad y temor al cambio a las unidades de adultos, con dificultades de ajuste a la mayor responsabilidad y expectativas exigidas en estas unidades: la detección de estas barreras y búsqueda de soluciones podrían mejorar la transición²⁰. Hay 3 situaciones importantes que dificultan la transición a una unidad de adultos¹³ y que ponen en riesgo el posterior seguimiento:

- 1) **Dificultad para abandonar la UA.** Estos individuos tienen una relación estable e intensa con la UA y pueden sufrir una sensación de vacío y abandono tras el cambio, sobre todo si han sufrido pérdidas personales o importante desestructuración familiar. Existe, además, un sentimiento de apego por parte del pediatra, y hasta la sensación de que el ambiente en la unidad de adultos puede ser más hostil para el paciente.
- 2) **Estigma social** que produce el VIH y otros factores sociales que estos pacientes suelen presentar y condicionan una relación de confianza con nuevos profesionales.
- 3) **Falta de autonomía** real o percibida por la familia. Es un punto importante sobre el que hay que trabajar en el periodo de transición, especialmente dado que suelen presentar muchos problemas psicosociales y neurológicos.

En pacientes especialmente complicados debería asignarse una persona del equipo, como enfermera o trabajador social, que coordine el apoyo y seguimiento del paciente. En la (**Tabla XIV**) se muestran los problemas más significativos de estos sujetos que pueden condicionar una transición satisfactoria a las unidades de adultos.

2. Desarrollo de un plan de transición.

La necesidad de un plan de transición de adolescentes infectados por VIH a las unidades de adultos viene condicionada por el alto número de fracasos en el seguimiento y adherencia tras el paso a estas unidades¹. Algunos equipos han diseñado planes específicos de transición que pueden ayudar en este proceso^{1,13,14,16,20}. Estos planes deberían estar redactados y hablados con el paciente y la familia, al menos con 3 años de antelación, y revisarse con periodicidad.

- El primer paso del plan debería consistir en **revelar el diagnóstico de la infección VIH** a los adolescentes que no lo conozcan. Debería incluir conceptos básicos biológicos de su enfermedad, medicación, así como de evitar la transmisión de la misma. Hay que asegurarse de que el individuo entiende su enfermedad y su tratamiento.

- El paciente debería conocer precozmente al equipo de adultos (AIII).

- El personal sanitario debería ir enseñando al paciente las habilidades que precisará para que el paso a la consulta de adultos sea un éxito (AIII). Esto incluirá: cuándo buscar ayuda médica, identificar síntomas y describirlos, solicitar, cancelar y cambiar citas, ser puntual, llamar por teléfono cuando se precise, manejar de forma adecuada lo referente a prescripciones y establecer una buena relación con el trabajador social pediátrico que le sirva posteriormente para trabajar con el de adultos.

Un posible plan de transición podría ser el planteado por Maturo *et al* con **5 fases [1]**:

- Propuesta y explicación del plan al paciente.
- Presentación del médico de adultos al paciente en la UA.
- Visitas clínicas con el médico de adultos en la UA con apoyo psicosocial del personal de la UA.
- Visitas clínicas con el médico de adultos en la unidad de adultos, con apoyo del personal de la UA (por ejemplo, trabajador social).
- Seguimientos psicosocial durante un año tras el traspaso.

3) Preparación para la transición: unidad de adultos.

Es muy importante una comunicación directa entre la UA y la de adultos. El pediatra debería conocer bien el funcionamiento de la clínica de adultos para que informe de forma adecuada y realista al paciente antes del cambio.

Las **unidades de adultos** son básicas para una transición óptima, y por ello, deberían:

- Conocer los retos y problemas de la transición de adolescentes.
- Saber antes del cambio los problemas y metas que existan en relación con el paciente por parte de la UA.
- Conocer al paciente, con o sin la familia, antes de la transición.

- Asignar a alguien del equipo de adultos como referente del adolescente.
- Tener un plan de adaptación que le sirva al adolescente como soporte al nuevo ambiente (AIII). Este plan debería explicarse al individuo, y debería incluir la política de visitas urgentes o a las que se llega tarde.

Las **características del médico y equipo de adultos** deberían ser:

- Tener experiencia en adolescentes y adultos jóvenes infectados con VIH (AIII).
- Estar dispuesto a una relación estrecha y comprometida con el médico del paciente (AIII).

4) Implementación del plan de transición.

El equipo de referencia (ambas unidades) debería organizar la transición de los servicios que precise el paciente en la actualidad y para el futuro, incluyendo los de salud mental y abuso de sustancias. Igualmente, debería planear otras necesidades psicosociales, como vivienda, educación, trabajo, seguro o transporte (A-III).

La **transición debería llevarse a cabo cuando** el paciente:

- Entienda su enfermedad y su cuidado (A-III).
- Demuestre la capacidad de solicitar y cumplir las citas (A-III).
- Sea capaz de buscar ayuda médica ante diferentes síntomas o urgencias (A-III).

Es preferible que la transición se realice con el paciente clínicamente estable (B-III).

Algunos expertos opinan que el paso del adolescente infectado con VIH a la unidad de adultos debería ser a la edad de 22-24 años^{1,21}, aunque el grado de desarrollo y madurez sea, probablemente, mejor indicador que la edad para esta transición. Además, suele existir una desconexión entre la edad cronológica y la funcional de estos pacientes, lo que necesita tiempo para una transición exitosa.

En el **momento de la transición el pediatra debería:**

- Escribir un **resumen de la historia clínica** del paciente ([Tabla XV](#)).
- Programar una reunión para la revisión del caso antes del traspaso.

Sería conveniente la existencia de una persona de cada equipo que supervisara el plan de transición y su implementación (A-III). La ayuda de un paciente recientemente traspasado a la unidad de adultos podría ayudar en la transición^{1,16}. Se debería planificar una estrategia para identificar y solucionar problemas que pudieran interferir la continuidad del seguimiento (B-III).

5) Evaluación tras la transición.

El equipo de adultos debería:

- Valorar si cada individuo está siendo seguido de forma adecuada (A-III)

- Evaluar los problemas individuales, necesidades y manera de resolverlas (A-III).
- Ayudar a la mejora de las habilidades del paciente para integrarse en el mundo de los adultos, solicitando el apoyo mental y psicosocial necesario (A-III).

Algunos **signos de alarma** en el adolescente recién traspasado, son:

- Múltiples pérdidas de citas.
- Medicación discontinuada.
- Abuso de sustancias o comportamientos que sugieran deterioro del individuo.
- Pérdida de derechos (transporte, ayudas de hogar o de educación).
- Cambios frecuentes de domicilio.

En el caso de que el paciente abandone la clínica de adultos y vuelva a la pediátrica, el pediatra debería reevaluar con el paciente cuáles han sido los problemas y ayudarlo a volver a la misma unidad o a otra más apropiada para sus necesidades (A-III). No obstante, a pesar de la transición, la relación del paciente con el pediatra es algo positivo que puede ayudarlo a que el paso sea más satisfactorio, aunque éste no debería seguir tomando decisiones médicas, y sí fomentar una fuerte relación y de confianza con el nuevo equipo asignado.

Recomendaciones.

- **La atención de los adolescentes infectados debería ser asumida por un equipo multidisciplinario que incluya: pediatría, infectólogo o internista de la unidad de adultos, trabajador social, psicólogo, farmacéuticos y enfermería (A-III).**
- **Antes del paso definitivo a la unidad de adultos, es prioritario que el paciente esté correctamente informado de su estado de infección por el VIH (y de otras coinfecciones, si las hubiera) y de las distintas formas de transmisión (A-III).**
- **Debe asegurarse que el adolescente entiende su enfermedad y las necesidades que precisa (A-III).**
- **Se recomienda trazar un plan de transición varios años antes del paso y revisarlo de forma regular (B-II).**
- **El paciente debería conocer con antelación al traslado definitivo a los miembros de la clínica de adultos (A-III).**
- **Individualizar la preparación del paciente para que pueda conseguir las habilidades necesarias, valorando los problemas y barreras específicas que pueda presentar (A-III).**

Tabla XIV. Problemas específicos del adolescente infectado por VIH que pueden poner en riesgo la transición a unidades de adultos.

Comunes a todos adolescentes VIH+	- Estigma de ser VIH+. Igualmente, estigma por pertenecer a otros grupos como homo/transexuales, consumidor de sustancias de abuso o madre adolescente. - Mayor necesidad de servicios de salud mental, abuso de sustancias y psicosociales. - Elevada proporción de embarazos. - No revelación de su infección a personas con las que conviven. - Haber experimentado pérdidas de seres queridos. - Insuficiente apoyo social. - Miedo al tipo de pacientes que se encontrarán en las unidades de adultos con los que pueden no sentirse identificados. - Menor experiencia en adolescentes infectados del personal sanitario de zonas rurales o unidades pequeñas.
Específicos de adolescentes infectados de forma perinatal	- Desconocimiento de su enfermedad al no haber sido revelado aún por sus cuidadores. - Pérdida de la seguridad que les ofrece la clínica pediátrica/adolescente, especialmente debida a que la sensación de pérdida de apoyo ha sido vivida en muchas ocasiones, bien por el fallecimiento de familiares, bien por pertenecer a una familia desestructurada. - Falta de habilidades o madurez necesaria para mantener un empleo o los requerimientos que las unidades de adultos exigen, además del estigma físico que pueden presentar (talla baja, lipodistrofia). - Situación clínica más compleja que otros adolescentes con una duración más corta de la infección.
Específicos de adolescentes infectados por prácticas de riesgo	- No revelar su infección a sus padres o tutores (aproximadamente un tercio de estos pacientes). - Proporción alta de individuos sin hogar o en reclusión.

Tabla XV. Datos del informe médico para el paso a la Unidad de Adultos.

Datos demográficos
- Fecha y modo de infección - Antecedentes materno-obstétricos
Situación psicosocial
- Historia médica y estado actual de los progenitores - Forma de contagio - Fecha de diagnóstico

- Definición de los cuidadores actuales - Conocimiento del paciente del estado de infección por VIH - Atención por Unidad de Psicología, Asistentes Sociales si hubiera precisado - Historia sexual (si conocida) - Hábitos tóxicos (si conocidos): alcohol, tabaco, drogas... - Situación actual escolar / laboral
Resumen de la historia médica
- Infecciones en la infancia, ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas - Otras enfermedades concomitantes (drepanocitosis, celiaquía,...) - Otras coinfecciones (hepatitis C ...) - Mantoux - Alergias conocidas - Historial de vacunaciones y respuesta inmune, si se conoce - Exploración completa reciente, incluyendo antropometría, estadio Tanner, etc - Menarquia en niñas - Revisiones por otras especialidades si procede (endocrinología, cardiología,...)
Datos más específicos en relación con la infección VIH
- Categoría histórica y actual - Infecciones oportunistas - Carga viral y poblaciones linfocitarias: cifras pre-tratamiento, nadir, actuales y otras relevantes - Historial de las pautas de tratamiento antirretroviral, indicando fecha de inicio y fin, así como motivo de suspensión (fallo virológico y/o inmunológico, toxicidad, intolerancia), resistencias o participación en ensayos clínicos, si los hubiere - Resistencias genotípicas, si existieran. - Adherencia terapéutica - Efectos adversos (lipodistrofia, intolerancia a insulina, nefropatía...), cifras destacables y últimas de lípidos, glucosa, series hematológicas, transaminasas. - Otros tratamientos recibidos (cotrimoxazol, inmunoglobulina, etc)

Bibliografía:

1. Maturo D, Powell A, Major-Wilson H, Sanchez K, De Santis JP and Friedman LB. Development of a protocol for transitioning adolescents with HIV infection to adult care. J Pediatr Health Care 2011;25:16-23.
2. Abadi J. Transitioning HIV-infected adolescents into adult care: <http://www.medscape.com/viewarticle/748356>, 2011.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Fact sheet: HIV/AIDS among youth: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/PDF/youth.htm>, 2008
4. Freed GL, Hudson EJ. Transitioning children with chronic diseases to adult care: current knowledge, practices, and directions. *J Pediatr* 2006;148:824-7
5. Lewis-Gary MD. Transitioning to adult health care facilities for young adults with a chronic condition. *Pediatr Nurs* 2001;27:521-4.
6. Por J, Golberg B, Lennox V, Burr P, Barrow J and Dennard L. Transition of care: health care professionals' view. *J Nurs Manag* 2004;12:354-61
7. Lotstein DS, McPherson M, Strickland B and Newacheck PW. Transition planning for youth with special health care needs: results from the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2005;115:1562-8.
8. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM and Siegel DM. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003;33:309-11.
9. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S and Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:4-7.
10. Reiss J, Gibson R. Health care transition: destinations unknown. *Pediatrics* 2002;110:1307-14.
11. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance in adolescents and young adults.: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/adolescents/index.htm>, 2009.
12. Cervia JS. Transitioning HIV-infected children to adult care. *J Pediatr* 2007;150:e1.
13. Vijayan T, Benin AL, Wagner K, Romano S and Andiman WA. We never thought this would happen: transitioning care of adolescents with perinatally acquired HIV infection from pediatrics to internal medicine. *AIDS Care* 2009;21:1222-9.
14. Miles K, Edwards S and Clapson M. Transition from paediatric to adult services: experiences of HIV-positive adolescents. *AIDS Care* 2004;16:305-14.
15. Holzemer WL, Human S, Arudo J, et al. Exploring HIV stigma and quality of life for persons living with HIV infection. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2009;20:161-8.
16. Nelson JA, Pudil, J., Adams, M.E., et al. Transitioning HIV-Infected Adolescents into Adult Care. New York: <http://www.hivguidelines.org/clinical->

- guidelines/adolescents/transitioning-hiv-infected-adolescents-into-adult-care/, 2011.
17. Gaughan DM, Hughes MD, Oleske JM, Malee K, Gore CA and Nachman S. Psychiatric hospitalizations among children and youths with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2004;113:e544-51.
 18. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C and Abrams EJ. Psychiatric disorders in youth with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:432-7.
 19. Saavedra-Lozano J, Navarro M., Rojo P., Gonzalez-Granado I., De Jose M., Jimenez de Ory S., Mellado M., Muñoz-Fernández M.A., Ramos J.T. Status of Vertically-acquired HIV-infected Children at the Time of their Transfer to an Adult Clinic. In: 18th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston. US, 2011.
 20. Wiener LS, Zobel M, Battles H and Ryder C. Transition from a pediatric HIV intramural clinical research program to adolescent and adult community-based care services: assessing transition readiness. *Soc Work Health Care* 2007;46:1-19.
 21. Gilliam PP, Ellen JM, Leonard L, Kinsman S, Jevitt CM and Straub DM. Transition of adolescents with HIV to adult care: characteristics and current practices of the adolescent trials network for HIV/AIDS interventions. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2010;22:283-94.
-

