

Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Marzo 2008.

Coordinadores: Claudia Fortuny Guasch¹, Raúl González Montero², Rosa Polo³

¹Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

²Hospital Sant Joan d'Alacant. Alicante

³Plan Nacional del Sida. Ministerio de Sanidad

Grupo de trabajo por orden alfabético:

Arantza Ais Larisgoitia

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Gregorio Marañón

Luis Ciria Calavia

Médico Adjunto Servicio de Pediatría

Hospital Miguel Servet. Zaragoza

José Antonio Couceiro

Adjunto de Pediatría.

Hospital Xeneral Vigo. Vigo

Ramón Ferrando Vilalta

Psicólogo del Comité Antisida de la Comunidad Valenciana

Maribel González Tomé

Médico Adjunto Pediatría. Unidad de Inmunodeficiencias-Niños Pequeños
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Dolores Gurbindo Gutiérrez

Jefe de Sección Inmunopediatría.
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Isabel de José

Médico Adjunto Pediatría. Servicio de Infecciones
Hospital La Paz. Madrid

Beatriz Larru

Laboratório de Inmunobiología
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Juan Antonio Leon Leal

Médico Adjunto de Pediatría.
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Pablo Martin Fontelos

Jefe de Servicio de Pediatría
Hospital Carlos III. Madrid

Andrea Martin Nalda

Medico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

M^a José Mellado Peña

Médico Adjunto de Pediatría
Hospital Carlos III. Madrid

David Moreno Pérez

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

M^a Carmen Muñoz-Almagro

Médico Adjunto Microbiología.
Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona.

M^a Angeles Muñoz-Fernandez

Jefe del Laboratorio de Inmunobiología.
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Antonio Mur Sierra

Jefe de Sección de Neonatología
Hospital del Mar. Barcelona

Maria Luisa Navarro

Médico Adjunto. Sección de Infectología Pediátrica

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Antoni Noguera Julian

Médico Adjunto Pediatría

Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona

Carmen Otero Reigada

Médico Adjunto de Infecciones-Pediatría

Hospital Universitario La Fe. Valencia

José Tomas Ramos Amador

Jefe de Servicio de Pediatría.

Hospital de Getafe. Madrid

Pablo Rojo Conejo

Médico Adjunto de Ucias.

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 Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediatría.

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

***Este documento está avalado por el consejo asesor del Plan nacional sobre el Sida.**

PARTE I: RECOMENDACIONES RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

- 1.- Introducción.
- 2.- Objetivos de las Guías.
- 3.- Consideraciones generales. Peculiaridades de los niños.
- 4.- Diagnóstico de la Infección VIH en el niño.
- 5.- Parámetros de laboratorio para guiar el tratamiento antirretroviral:
 - I. Parámetros inmunológicos.
 - II. Carga viral.
 - III. Niveles plasmáticos de ARV.
 - IV. Resistencias.
- 6.- Fármacos antirretrovirales.
- 7.- Tratamiento antirretroviral en pacientes no tratados (terapia de inicio).
- 8.- Tratamiento de pacientes con tratamiento antirretroviral previo:
 - .Definición de fracaso terapéutico.
 - I. Terapia de rescate
 - II. Terapia de simplificación.
 - III. Interrupción del tratamiento antirretroviral.
9. – Cumplimiento del tratamiento.
- 10.- Profilaxis postexposición.
- 11.- Coste del tratamiento antirretroviral.
- 12.- Coinfección con VHC.
- 13.- Perspectivas futuras del tratamiento antirretroviral.
- 14.- Paso a la consulta de adultos.

PARTE II: EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

- 1.- Introducción
- 2.- Toxicidad a corto plazo
- 3.- Cambios en la distribución de la grasa corporal.
- 4.- Metabolismo de la glucosa

- 5.- Metabolismo de los lípidos
- 6.- Metabolismo óseo
- 7.- Dieta y estilo de vida
- 8.- Toxicidad mitocondrial
- 9.- Alteraciones hormonales
- 10.- Repercusión Psicológica

ANEXOS:

- I. Clasificación de la infección VIH
- II. Dosis y características de los antirretrovirales
- III. Profilaxis post-exposición.
- IV. Interacciones farmacológicas

Abreviaturas usadas:

ABC Abacavir

AN Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

APV Amprenavir

ARV: antirretrovirales

ATV Atazanavir

BID Fármaco o pauta de tratamiento administrada dos veces al día

CVP Carga viral plasmática

d4T estavudina

ddC Zalcitabina

ddI Didanosina

EFV Efavirenz

FAR Fármacos antirretrovirales

FPV Fosamprenavir

FTC Emtricitabina

IDV Indinavir

IF Inhibidores de la fusión

IP Inhibidores de la proteasa

IP/r Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con dosis mínimas de ritonavir

IET Interrupción estructurada del tratamiento

LPV Lopinavir

NFV Nelfinavir

NN Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

NVP Nevirapina

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

QD Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día

RTV Ritonavir

SHA: síndrome de hipersensibilidad al abacavir

SQV Saquinavir

TAR Tratamiento antirretroviral;

TARGAV Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TDF Tenofovir DF

TPV Tipranavir

ZDV Zidovudina

3TC Lamivudina

1.- INTRODUCCION

A lo largo de los últimos años, se han publicado varias revisiones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) en adultos y niños, tema que por su enorme trascendencia y rápida evolución requiere revisiones continuas (1,2). Existen sendas actualizaciones periódicas de las recomendaciones del TAR en pacientes pediátricos, editadas por un panel de expertos americanos (3) y europeos (4).

Este documento de consenso se ha elaborado basándose en las evidencias de la imposibilidad de que el TAR actual sea capaz de erradicar el virus (5), aún pudiendo preservar o restaurar el sistema inmunológico, y considerando la toxicidad asociada a los fármacos antirretrovirales de consecuencias futuras inciertas (6).

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 adulto (7-10). 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 determinado (11).

Por otro lado la farmacocinética de los antirretrovirales es distinta en los niños, pudiendo modificarse a lo largo de las distintas etapas del desarrollo. Además los menores requieren de preparaciones específicas, sencillas de administrar y de fácil dosificación. Al igual que en los adultos, las interacciones medicamentosas de los antirretrovirales con otros fármacos son frecuentes, disponiéndose de pocos datos en la edad pediátrica.

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.

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.

2. OBJETIVOS DE LAS GUIAS

- Realizar una revisión de la evidencia actual disponible sobre las bases y modos de actuación en relación al TAR en los niños y adolescentes infectados por VIH.
- Este documento pretende proporcionar una interpretación de la evidencia disponible en pediatría, y debido a la falta de evidencias publicadas, en determinados aspectos refleja la opinión del comité encargado de su elaboración.

Recomendaciones basadas en la evidencia.

Se han revisado los datos científicos y trabajos pediátricos publicados o comunicados en los últimos 5 años. Se analizaron resultados de ensayos clínicos finalizados, estudios de metaanálisis, 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, empleando palabras de búsqueda: children, infants, HIV, AIDS, antiretrovirals, guidelines, CD4, viral load.

La metodología empleada ha consistido, fundamentalmente, en las recomendaciones de elaboración de guías basadas en la evidencia, con adaptación del modelo sugerido por la IDSA (Infectious Disease Society of America)(8), y empleado en la elaboración de otras guías de TAR en pediatría(4). Según el tipo de estudio se han clasificado los niveles de evidencia en 3 grupos: Nivel A: estudios aleatorizados y controlados, Nivel B: estudios de cohortes o de casos y controles y Nivel C: estudios descriptivos y opinión de expertos (Tabla 1).

Tabla 1 – Tabla 1 – Clasificación de los niveles de evidencia científica

A	Estudios y/o ensayos clínicos aleatorizados y controlados
B	Estudios de cohorte o de casos y controles
C	Opinión de expertos, basada en experiencia clínica o estudios descriptivos

* Adaptado de referencia (12)

3.- CONSIDERACIONES GENERALES. PECULIARIDADES DE LOS NIÑOS

El TAR ha reducido la morbimortalidad de la infección VIH en adultos y niños infectados, que han aumentando su mayor supervivencia. A pesar de ello no disponemos de ningún tratamiento que erradique la infección ni vacuna que la prevenga (13-15).

Una de las peculiaridades del TAR en niños es su farmacocinética específica. Los mayores obstáculos en el desarrollo y disponibilidad de fármacos antirretrovirales 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. Los niños precisan generalmente dosis más elevadas de los fármacos, y la administración de dosis subóptimas de los mismos, en especial cuando existe un alto grado de replicación viral, facilita el fracaso terapéutico y la selección precoz de resistencias. Muchos de los nuevos antirretrovirales no tienen establecidas las dosis para niños, no recomendándose su uso por carecer de datos de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes pediátricos. 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 Ministerio de Sanidad y Consumo mediante uso compasivo.

Los potenciales beneficios inmunológicos y virológicos del TAR deben ponerse en la balanza con relación a los problemas de adherencia, resistencia y toxicidad. Estas limitaciones y dificultades asociadas al TAR han motivado que en los últimos años las estrategias terapéuticas sean más conservadoras.

En la actualidad el TAR plantea nuevos retos y dificultades, que requieren un abordaje multidisciplinario, con la colaboración del paciente, sus cuidadores 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.

3.1- Historia natural de la infección VIH

La infección VIH tiene, en la edad pediátrica, particularidades propias, que es preciso conocer (7,8, 16-17). La mayoría de niños se infectan por transmisión vertical, y ello determina que el VIH incida 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 a nivel de distintos órganos y tejidos.

La progresión de la enfermedad, en ausencia de tratamiento, es más rápida en niños infectados por transmisión vertical, si se compara a la historia natural de la infección en adultos, adolescentes e incluso a niños infectados por otros mecanismos (transmisión sexual o parenteral) (17-22). Este hecho probablemente sea debido a la inmadurez del sistema inmunológico durante las primeras semanas de vida, incapaz de controlar la elevada replicación del VIH, así como a la presencia de un mayor número de células susceptibles de ser infectadas. Los adultos, tras la infección presentan un pico de viremia (10^5 - 10^6 copias ARN VIH/ml) que desciende entre 2 y 3 Log_{10} durante los 2-3 meses siguientes, pudiendo permanecer estable posteriormente durante años. Los niños que se infectan durante el embarazo o en el momento del parto, presentan cargas virales muy elevadas, con picos que pueden superar 10^6 copias de ARN-VIH/ml durante los primeros meses, manteniéndose altas (10^5 copias ARN/ml) hasta los tres años, y estabilizándose sólo a partir de entonces (23, 24).

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 año (25). El periodo de incubación de la infección VIH por transmisión vertical se sitúa como media en 4-5 meses (mediana 5 meses) a diferencia de los 4,4 años post-infección de los adultos. 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 seborreico, la incidencia de estas manifestaciones es mucho más elevada en los niños infectados que en los lactantes expuestos no infectados. A éstas manifestaciones se asocia con frecuencia una escasa ganancia de peso o detención del crecimiento (26-30). Algunos niños, entre el 15 y el 25% 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 (18, 30).

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 desarrollar 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 años (28-31). 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 año (infección aguda) (25-31).

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 años. La primera causa de mortalidad en los pacientes pediátricos es la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en especial durante el primer año de vida, la infección por *Mycobacterium avium*, y las infecciones bacterianas (32-34).

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) (35). 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 linfocítica (NIL). La NIL, es una manifestación patognomónica de la infección VIH pediátrica, que aún considerándose criterio de sida (en la clasificación de los CDC de 1987), tiene un curso más benigno que el resto de condiciones y por este motivo se incluyó en la categoría B de la clasificación de los CDC de 1994. 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.

Aplicando el modelo de Markov a una cohorte de 2148 pacientes pediátricos nacidos entre 1982 y 1983 incluidos en el Pediatric Spectrum Disease Project (30), el tiempo medio de cada categoría fue de 10 meses para el estadio N, 4 meses para el estadio A, 65 meses (5,4 años) para el estadio B y 34 meses para el C. La media y mediana del tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la categoría C, fue de 6,6 y 5 años respectivamente. Aplicando este mismo modelo a pacientes Europeos los resultados fueron similares (36). 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 y en ausencia de tratamiento (Categoría C) tienen una supervivencia media de 34 meses, situándose la mediana de supervivencia en esta categoría en 2 años. 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. Actualmente aún cuando los pacientes presenten una regresión de su sintomatología y una normalización del recuento de sus CD4, no modifican su estadio clínico-inmunológico.

Se han establecido varios factores pronósticos relacionados con la clínica, así 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 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 CD4 (37-39).

En niños de más de 3 años, deberemos 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 correlaciona con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y supone por ello

una de las indicaciones de iniciar tratamiento (21,40).

En la última década el mejor conocimiento de la enfermedad, la identificación precoz de los pacientes infectados y la introducción de la profilaxis de las infecciones oportunistas, han determinado una reducción de la mortalidad de los pacientes con infección VIH pediátrica. No obstante, la mejora más espectacular en el pronóstico de la enfermedad VIH se debe a la introducción del TARGA, que ha reducido la mortalidad hasta prácticamente hacerla desaparecer, así como de progresión a sida de los niños infectados. Los niños que inician precozmente el TARGA son en la actualidad asintomáticos.

En resumen la infección VIH en los niños es una infección sintomática y sólo entre el 6-15% de los niños infectados por transmisión vertical no presentan clínica antes de los 5 años. Aún que las manifestaciones clínicas pueden tener en niños mayores un menor valor predictivo para determinar la evolución de la enfermedad VIH, que el recuento-porcentaje de linfocitos CD4 o la carga viral, son de fácil y rápida obtención, por lo que siempre deben ser tenidas en cuenta. En aquellos países con pocos recursos la clínica guiará la indicación del TAR, tal y como establecen las actuales recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de la OMS, basadas fundamentalmente en criterios clínicos.

3.2. Recomendación:

- **En la actualidad los criterios para iniciar tratamiento antirretroviral tanto en adultos como en menores infectados, vienen determinados por la situación clínica y concomitantemente por la situación inmunológica. Es importante por lo tanto definir exactamente la categoría clínica de cada paciente, ya que la intervención terapéutica deberá fundamentarse en ella (Nivel A).**

4.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL NIÑO

La identificación de la infección en la mujer embarazada y el empleo de TAR de manera apropiada permite disminuir la tasa de transmisión vertical a menos del 2% (41). Los niños menores de 18 meses de edad, debido al paso transplacentario de los anticuerpos VIH maternos y a que estos pueden persistir hasta los 18 meses, requieren pruebas diagnósticas que permitan detectar directamente la presencia del

VIH, su genoma o sus proteínas para diagnosticar la infección. La prueba virológica de elección es la determinación del ARN del VIH, mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

4.1-Pruebas diagnósticas

El diagnóstico precoz es esencial. Las pruebas virológicas permiten el diagnóstico definitivo de la infección por VIH en la mayoría de los niños en el primer mes y prácticamente en todos los niños a la edad de 6-12 semanas (42-47). Las pruebas serológicas de VIH, incluyendo los test rápidos más recientes, no confirman la infección por VIH en niños debido a la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos; por lo que deberá ser utilizado un test virológico (48). Un test virológico positivo (p.e. detección de VIH por cultivo o pruebas de PCR de ADN o ARN) indica, con una elevada probabilidad, una posible infección VIH que deberá ser confirmada mediante la repetición del test en una segunda muestra tan pronto como sea posible.

- **PCR del ADN de VIH:** La PCR del ADN del VIH es una técnica sensible empleada para detectar secuencias virales VIH específicas en el ADN proviral del VIH integrado en las células mononucleadas de sangre periférica. La sensibilidad de una única PCR realizada antes de las 48 horas de edad es menor del 40%, pero se incrementa hasta aproximadamente un 90% entre las 2-4 semanas de edad (42-45). Se pueden obtener resultados falsos negativos en las primeras semanas de edad porque muchos niños adquieren la infección en el periodo inmediato al parto. No se observan cambios sustanciales en la sensibilidad durante la primera semana de vida, pero la sensibilidad aumenta rápidamente durante la segunda semana, de manera que un 93% de los niños infectados (95% CI= 76%-97%) tienen una PCR positiva a los 14 días de edad. A los 28 días de edad, la PCR- ADN del VIH tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99% para identificar ADN proviral del VIH en las células mononucleadas de sangre periférica del paciente. Actualmente, la única prueba de PCR ADN VIH que se encontraba comercializada, Amplicor-HIV® de laboratorios Roche, se encuentra descatalogada en nuestro país debido a que solo detecta el subtipo B del VIH.

- **PRUEBAS ARN de VIH.** La cantidad de viriones ARN de VIH en la sangre periférica (“carga viral”) es una medida importante de la actividad de la enfermedad y de la efectividad de la terapia antirretroviral. Las pruebas de PCR de ARN de VIH detectan ARN viral extracelular en el plasma y son tan sensibles como las PCR del ADN de VIH para el diagnóstico precoz de la infección VIH en niños expuestos al VIH (46,47). Varios estudios han demostrado sensibilidades del 25-40% durante las

primeras semanas de vida, que se incrementan hasta el 90%-100% entre los 2-3 meses de edad (46-52). De manera similar, la especificidad entre los dos tests es comparable, aunque la detección de niveles bajos de ARN de VIH (<10.000 copias/ml) puede no ser reproducible, y los tests con niveles bajos de ARN de VIH deben ser repetidos antes de ser interpretados como documentales de la presencia de infección por VIH en el niño. Puesto que en la actualidad esta es la única prueba disponible para el diagnóstico precoz, los neonatos que reciben TARGA pueden requerir de la determinación de ARN -VIH y ADN-VIH ya que, a consecuencia de la terapia antirretroviral, la “carga viral plasmática” puede no ser detectada. Para evitar falsos negativos y asegurar que se puede amplificar el VIH materno, se analiza a la madre conjuntamente con el neonato (ARN-VIH, y en el caso de no detectarse, ADN-VIH que incluya la detección de subtipos no B). Si el VIH materno no se detectara con la técnica de PCR, la muestra debería analizarse con otros métodos o remitirse a un centro de referencia para descartar o confirmar la infección. No obstante este es un supuesto que no se ha confirmado en la práctica clínica.

- **CULTIVO VIRAL DE VIH.** El cultivo VIH para el diagnóstico de la infección tiene una sensibilidad similar a la de la PCR del ADN (52-54). Los falsos negativos son raros en adultos pero pueden presentarse en neonatos o niños pequeños debido a la escasez de las muestras de sangre y/o a la pequeña cantidad de virus presentes en el periodo inmediato a la infección perinatal. Además el cultivo VIH es más complejo y más caro de realizar que las pruebas de PCR y los resultados definitivos pueden no estar disponibles hasta en 2-4 semanas.

4.2-Conceptos relacionados con el diagnóstico de la infección VIH del subtipo no-B.

Aunque el subtipo B de VIH es el predominante, en nuestro medio, los virus de los subtipos no-B son los más representativos en algunas partes del mundo, como el subtipo C en regiones de África y la India, y el subtipo E en la mayor parte del sudeste asiático (55). En algunas revisiones se ha demostrado un incremento de los casos de niños infectados por VIH del subtipo no-B (27) y se han comunicado casos de falsos negativos en pruebas de PCR del ADN de VIH en niños infectados con el VIH del subtipo no-B (55-61).

Algunos de los test ARN del VIH disponibles han mejorado su sensibilidad para la detección de la infección VIH por subtipos no-B (p.e. el Amplicor® HIV-1 Monitor 1.5 (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA), NucliSens HIV-1 QT (bioMérieux, Inc., Durham, NC), o Versant Quantiplex HIV RNA 3.0 (bDNA) (Bayer Corporation, Tarrytown, NY) (28-31), aunque pueden no detectar el grupo O, el menos frecuente

de los subtipos de VIH (62-66).

Cuando se evalúa a un niño y uno o ambos progenitores proceden de áreas endémicas para VIH del subtipo no-B, como África y el sudeste asiático, se debería considerar realizar las primeras pruebas empleando uno de los test más sensibles para los virus del subtipo no-B (65-67). En niños con PCR del VIH negativas en los que la infección por un virus del subtipo no-B continúa siendo sospechada, el clínico debe consultar con un experto en infección VIH pediátrico y el niño debe continuar un seguimiento clínico estrecho y realizarse un diagnóstico definitivo serológico a los 18 meses de edad. Los ELISA de 3ª y 4ª generación pueden detectar anticuerpos frente a VIH -1 y VIH-2, incluido el subtipo O de VIH-1.

4.3-Programación de las pruebas diagnósticas en niños con exposición perinatal conocida a VIH.

Los test virológicos diagnósticos deberían ser realizados a los niños expuestos a VIH entre las primeras 24 y 48 horas de edad, a la edad de 2 - 3 semanas, y a la edad de 6–12 semanas.

La infección por VIH se diagnostica por dos test virológicos positivos, realizados en muestras de sangre diferentes, independientemente de la edad. Un test serológico del VIH con un Western blot (o IFA) a los 18 o más meses de edad confirma la infección (35,68). La infección por VIH puede ser razonablemente excluida, con 2 o más test virológicos negativos realizados a las 2 o más semanas de edad, siendo uno de ellos realizado entre las 6 y 12 semanas de edad (35). La pérdida de anticuerpos VIH en un niño con test virológico negativo previo, confirma de forma definitiva que el niño no está infectado por el VIH.

A.-Test virológico entre las primeras 24 y 48 horas de vida. Se recomienda un test inicial entre las primeras 24 y 48 horas de edad. Hasta el 30%-40% de los niños infectados pueden ser identificados a las 48 horas de edad (8,10). Las muestras de sangre de cordón umbilical no deben ser empleadas para la evaluación diagnóstica a causa de la contaminación potencial con sangre materna. Se han propuesto definiciones de trabajo para diferenciar la infección VIH prenatal de la adquirida intraparto. Los niños que tienen un test virológico positivo antes de o a las 48 horas de edad, se considera que han tenido una infección intraútero o prenatal, mientras que los niños que tienen un test virológico negativo durante la primera semana de vida y subsiguientes test positivos, se considera que han adquirido la infección durante el parto (69). Sin embargo los datos de estudios prospectivos de cohortes han

demostrado que aunque existían diferencias entre los niveles de ARN de VIH de los niños con un cultivo VIH positivo en las primeras 48 horas de vida y aquellos con un primer cultivo positivo después de los 7 días de edad, estas diferencias no fueron significativas más allá de los 2 meses de edad (24). El número de copias de ARN de VIH después del primer mes de vida era más predictivo de progresión rápida de la enfermedad que el momento del diagnóstico..

B.-Test virológico entre las 2 y 3 semanas de vida. En todos recién nacidos hijos de madre con infección VIH, se recomienda repetir el test diagnóstico entre la 2ª y 3ª semana, porque la sensibilidad de los test virológicos se incrementa rápidamente hacia la segunda semana de vida y una identificación precoz de la infección permitiría una interrupción de la profilaxis de la transmisión vertical del neonato con zidovudina y la evaluación de la necesidad de tratamiento antirretroviral combinado..

C.-Test virológico entre las 6 y 12 semanas de edad. Los niños con test virológicos inicialmente negativos deben ser controlados a las 6 y 12 semanas de edad. La mayoría de los neonatos expuestos a VIH recibirán 4 semanas de profilaxis antirretroviral para prevenir la transmisión madre-a-hijo. La monoterapia con zidovudina no retrasa la detección de VIH por cultivo en niños en el protocolo PACTG 076 y no ha disminuido la sensibilidad y valores predictivos de muchas de las pruebas virológicas (59-52,58,70-71). Se está evaluando si los regímenes de tratamiento antirretroviral combinado, empleados en mujeres embarazadas infectadas por el VIH, afectarán a la sensibilidad de los test virológicos en sus hijos.

D.-Test virológico a los 3 - 6 meses de edad. En los casos con riesgo de transmisión de la infección VIH aumentado (en general, neonatos que reciben tres antirretrovirales) se realizará PCR de VIH además de, entre las 24 y 48 primeras horas de vida, en la 2ª y 6ª semanas, también entre los 3 y 6 primeros meses de edad.

E.-Test serológico a los 12 -18 meses de edad para documentar la serorreversión. La serología después de los 12 meses de edad se recomienda para confirmar que los anticuerpos VIH maternos transferidos al niño por vía transplacentaria han desaparecido, siempre que no haya habido confirmación previa mediante dos test serológicos negativos. Si el niño tiene todavía anticuerpos positivos a la edad de 12 meses, el test debería repetirse entre los 15 y 18 meses de edad (71).

F.-Test serológico a la edad de 18 o más meses. En niños de 18 o más meses de

edad puede ser diagnosticada una infección por VIH mediante un test serológico positivo y un Western blot (o IFA) confirmatorio. En general el resultado positivo de una muestra para ELISA se remite como tal cuando éste se ha repetido. La probabilidad de un falso positivo en poblaciones de bajo riesgo de infección por VIH obliga a confirmar los resultados de ELISA mediante una prueba de mayor especificidad, generalmente por inmunoblot o inmunofluorescencia (68).

Los resultados de los test serológicos para VIH deben ser interpretados con cautela. Se pueden producir falsos negativos cuando los pacientes no han comenzado a producir anticuerpos (síndrome antirretroviral agudo) o, más raramente, en aquellos que ya no producen anticuerpos (fases de enfermedad VIH avanzada, con hipogammaglobulinemia). Se han documentado casos de falsos positivos entre pacientes con infecciones agudas por virus ADN, enfermedades autoinmunes y entre múltiparas y politransfundidos (68).

En los casos de resultados indeterminados en la prueba de Western blot se requieren ulteriores pruebas para excluir o confirmar la infección por VIH. En general se repite el Western blot y se solicitan una o más pruebas virológicas.

4.4. Recomendaciones

- **Para el diagnóstico definitivo de la infección por el VIH en hijo de madre infectada, se requieren dos tests virológicos positivos de dos muestras distintas de sangre del niño. (Nivel B)**
- **Se debe realizar el primer test virológico entre las primeras 24-48 horas de vida, el segundo a las 2-3 semanas y el tercero entre las 6-12 semanas de vida. (Nivel B).**
- **Para el diagnóstico definitivo del niño no infectado, en el primer año de vida, se requieren tres tests virológicos negativos, al menos uno de ellos realizado entre las 6-12 semanas de vida. (Nivel B)**
- **En los casos con riesgo de transmisión de la infección por VIH aumentado (en general, neonatos que reciben tres antirretrovirales) se realizará una cuarta PCR de VIH entre los 3 y 6 meses de vida. (Nivel C)**

Tabla II. Resumen *Programación de las pruebas diagnósticas en niños con exposición perinatal conocida a VIH.*

Infección por VIH		
Niño < 18 meses, expuesto al VIH (hijo de madre infectada por el VIH)	Resultados positivos en 2 determinaciones separadas (excluyendo muestra de sangre de cordón) de una de las siguientes técnicas de detección: o Cumplir los criterios clínicos para el diagnóstico de SIDA basado en la definición de caso de SIDA 1987	- PCR del ADN de VIH o pruebas de detección de ARN de VIH-1 - Cultivo de VIH - Antígeno p24 de VIH (sólo en niños mayores de 1 mes de edad)
Niño ≥ 18 meses	Test de detección de anticuerpos frente a VIH positivos (p.e. ELISA repetidamente positivo) y test confirmatorio (Western blot o IFA) o Cualquiera de los criterios señalados para el niño < 18m	

5.- PARÁMETROS DE LABORATORIO PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

La carga viral (CV) y los linfocitos CD4⁺ son los dos marcadores predictivos de progresión de la infección VIH en niños y de respuesta al TAR utilizados y por lo tanto deben ser controlados, al menos, cada 3-4 meses (72,73).

5.1- Parámetros inmunológicos. El principal efecto de la infección por el VIH en el

organismo es una progresiva pérdida del número de células T CD4⁺ en sangre periférica y tejidos linfoides (74). Además, 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 células T CD4⁺/CD8⁺ hasta etapas avanzadas de la infección donde acontece una pérdida de ambos tipos celulares (75-76).

El valor predictivo de los linfocitos T CD4⁺ y de la carga viral es menor en los niños de menor edad, por el solapamiento que existe en los primeros meses de vida entre los progresores rápidos y lentos. La estimación del riesgo de progresión de la enfermedad en función de linfocitos T CD4⁺ y CV en niños se basa en un metaanálisis realizado en 3941 niños de 8 cohortes y 9 estudios aleatorizados disponible en la página www.pentatrials.org (11). En este análisis, tanto el porcentaje de CD4 como la carga viral demostraron ser predictores de progresión independientes, siendo el porcentaje de CD4 un predictor más potente, y por ello es el principal marcador a tener en cuenta en las decisiones terapéuticas. Los resultados del metaanálisis se obtuvieron de la unión de análisis retrospectivos de cohortes longitudinales y ensayos en la etapa pre-TARGA, siendo probable que la progresión a sida sea menor en la actualidad (11).

Las variaciones que en el número total de linfocitos acontecen en la infancia hacen que hasta los 6 años de vida sea más útil el empleo de la cifra de porcentaje de linfocitos T CD4⁺ para monitorizar la infección (11). No obstante, cuando el recuento absoluto de linfocitos totales es inferior a 3.000 se ha de ser cauto en la interpretación del porcentaje de células T CD4⁺, pues no es tan buen indicador de progresión. El número total de linfocitos y el valor absoluto de CD4 son marcadores importantes de la progresión clínica y deberían utilizarse prioritariamente en los niños mayores de 6 años (73). Un porcentaje bajo de células T CD4⁺ es un marcador pronóstico de progresión, aunque no hay un punto de corte de evolución a SIDA o muerte definido, especialmente en los menores de un año en los que además el riesgo de progresión a SIDA, independientemente del estadio inmunológico considerado, es superior que en los niños más mayores (73,77,78). Sin tratamiento, el mayor descenso de linfocitos T CD4⁺ acontece en el primer año de vida (250 células/mm³/año), disminuyendo entre los 1 y 6 años (73 células/mm³/año). A partir de entonces la disminución es similar a la observada en adultos (60 células/mm³/año).

Con el TARGA, se observa un incremento mantenido de CD4 (79). Estos cambios cuantitativos están acompañados de cambios cualitativos en la respuesta inmune y disminución del riesgo de infecciones oportunistas (80). Sin embargo, el incremento

del número de CD4 observado como respuesta temprana al TAR no explica completamente el beneficio clínico de cada fármaco individualmente.

5.2- Carga viral.

5.2.1-Riesgo de progresión en función de la carga viral plasmática. Los niños infectados por transmisión vertical tienen cargas virales más elevadas y durante más tiempo que los adultos, en los primeros años de vida. Esta falta de contención de la carga viral es reflejo de la inmadurez inmunológica del niño de corta edad así como el mayor número de células susceptibles a la infección por el VIH. La carga viral en niños suele ser baja al nacimiento (< 10.000 copias/ml), aumenta a los 2 meses de edad, con un rango variable, que puede alcanzar hasta 10 millones de copias/ml y disminuye lentamente en ausencia de tratamiento (81,82). Esta disminución es mayor durante los primeros 12-24 meses de vida ($0,6 \log_{10}/\text{año}$) y más lenta posteriormente ($0,3 \log_{10}/\text{año}$)(73). En adultos, una carga viral baja en el momento de la estabilización se asocia con progresión lenta y mayor supervivencia comparada con aquellos individuos con carga viral elevada (83). Durante el primer año de vida, dado la falta de estabilización de la carga viral, la cuantificación del virus tiene moderado valor en la predicción de riesgo de progresión y muerte. Estudios realizados han mostrado que en el menor de 1 año el riesgo de progresión de la enfermedad es superior al 10% para cualquier valor de carga viral (tabla III) (11). En el niño mayor, viremias superiores a 250,000 copias/ml se han asociado con mayor riesgo de progresión y mortalidad, en especial si el porcentaje de CD4 es menor del 15% (77,84). En la página web www.pentatrials.org se puede estimar el riesgo probable de progresión clínica a sida o muerte a los 6 y 12 meses en niños infectados no tratados o en monoterapia según el porcentaje de CD4, los valores de carga viral y la edad del niño. Es importante señalar que este cálculo es una aproximación que debe hacerse con cautela y repetirla para obviar el error al introducir algún dato, el riesgo de progresión se expresa como un porcentaje bastante fidedigno en los niños entre 2 y 12 años, en lactantes y niños mayores el dato puede no ser tan exacto.

Dada la asociación de la carga viral con la progresión de la enfermedad, es recomendable disponer tan pronto como sea posible de una cuantificación de la viremia plasmática, realizando seguimiento de la misma cada 3-4 meses. En los menores de 1 año, por el mayor riesgo de progresión y el menor valor predictivo de la carga viral, es recomendable realizar un seguimiento más estrecho, realizando la

determinación de la carga viral cada 1-2 meses con el objetivo de identificar la posibilidad de progresión rápida de la enfermedad.

Tabla III. **Riesgo de progresión a sida o muerte a los 12 meses según la edad en años y la carga viral, en niños no tratados o en tratados con monoterapia (adaptado de HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Lancet 2003;362:1605-11. www.pentatrials.org**

	Carga viral VIH-1 (Log ₁₀)		
	6.0	5.0	4.0
6 meses	24 (16-27)	14 (10-16)	11 (7-16)
1 año	21 (12-24)	11 (8-12)	7.8 (4.4-12.1)
2 años	19 (8-22)	8.1 (6.5-9.3)	5.3 (3.2-8.5)
5 años	17 (5-21)	6 (4.5-8)	3.2 (2.1-4.9)
10 años	16 (3-20)	5.1 (3-7.7)	2.2 (1.4-3.2)
Porcentaje de desarrollar SIDA (IC 95%)			
Porcentaje de mortalidad (IC 95%)			
6 meses	9.7 (8.1-12)	4.1 (2.9-5.4)	2.7 (0.9-4.1)
1 año	8.8 (7.2-11)	3.1 (2.4-4)	1.7 (0.8-2.8)
2 años	8.2 (6.4-10.4)	2.5 (1.8-3.1)	1.1 (0.6-1.8)
5 años	7.8 (5.9-10.2)	2.1 (1.4-2.9)	0.7 (0.4-1)
10 años	7.7 (5.7-10)	2.1 (1.2-2.9)	0.6 (0.3-0.9)

5.2.1. a- Carga viral en niños en tratamiento antirretroviral. El objetivo ideal del TAR es obtener una supresión completa de la replicación viral por debajo de los límites de detección de los métodos actuales. La medida de la carga viral se expresa en logaritmo en base 10 (Log₁₀) y puede ser realizada por diferentes métodos aprobados por la FDA. Se ha de considerar los diferentes límites de detección para cada método y que los resultados absolutos de carga viral en una muestra puede diferir en más de 0.3 Log₁₀ según la prueba utilizada. (85) Por otra parte, las unidades de medida difieren: los métodos de Roche (Cobas Amplicor HIV-1 y Cobas TaqMan HIV-1) realizan la medida en copias/ml con un límite de detección de 50 copias/ml si se procesan 500 µl de plasma. Nuclisens HIV-1 QT y EasyQ HIV-1 de laboratorios BioMerieux realizan la medida en UI/ml y su límite de detección se estima en 700 UI/ml

al procesar 500 µl de plasma. Por último Versant HIV-1 RNA 3 de Bayer tiene una sensibilidad de 80 copias/ml si se procesa 1 ml de plasma. Dada la variabilidad de las diferentes técnicas es importante realizar el seguimiento de la carga viral con un único método. Actualmente el diseño de todas las pruebas es adecuado para la medida de todos los subtipos de VIH-1 a excepción de los subtipos O (86).

Antes de iniciar el tratamiento es recomendable disponer de dos medidas de la carga viral para minimizar el efecto de la variabilidad biológica de la viremia. Cualquier cambio de la carga viral menor de 0.7 Log_{10} en el menor de 2 años o menor de 0.5 Log_{10} en el mayor de 2 años, debe considerarse una variación integrada en la historia natural de la enfermedad.

Una vez iniciada la terapia, es recomendable repetir la determinación de carga viral a las 4-8 semanas, fecha en la que se debe esperar un descenso de la viremia superior al atribuido a la variabilidad biológica. En el adulto o en el niño mayor se espera conseguir niveles indetectables de viremia a las 24 semanas de terapia. En los niños con alta carga viral basal, la supresión viral puede alcanzarse más tarde monitorizándose la adecuada respuesta al tratamiento por el descenso continuado de la carga viral en los sucesivos controles. Es importante conocer que enfermedades intercurrentes o la administración de vacunas pueden incrementar transitoriamente la carga viral, sin que ello suponga un fallo de respuesta al tratamiento.

Se debería reevaluar el tratamiento antirretroviral y el cumplimiento del mismo, en el paciente con respuesta incompleta a la terapia o en el que tras conseguir niveles indetectables de carga viral observamos un rebrote de la carga viral superior a 2000 copias/ml (confirmado en dos muestras consecutivas).

5.2.2 Recomendaciones.

- **Los linfocitos CD4 y la carga viral son los más potentes predictores independientes de progresión y de respuesta al TAR, y por ello se deberían monitorizar periódicamente (Nivel B).**
- **Este comité considera que un riesgo de progresión a SIDA superior al 10% no debe ser asumido y debe considerarse el tratamiento antirretroviral antes de alcanzar este porcentaje de riesgo (Nivel A)**

5.3- Monitorización de niveles de antirretrovirales. La Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF), consiste en una estrategia mediante la cual la dosis de un

fármaco se modifica en función de su concentración plasmática para mantenerla dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos, con objeto de mejorar la eficacia terapéutica y evitar la toxicidad (87). La maduración progresiva que acontece en la infancia en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, conlleva un alto riesgo de concentraciones plasmáticas de antirretrovirales subóptimas, por lo que la MTF es especialmente útil en la infancia aunque su determinación no se encuentra al alcance de todos los centros especializados en infección por VIH (88).

Dos de las familias de ARV, los no nucleósidos (NN) e inhibidores de la proteasa (IP), son susceptibles de MTF. Los análogos de los nucleósidos (AN) se administran como profármacos cuya determinación es compleja y en los que además la concentración plasmática puede no ser un buen indicador de su actividad viral. Sin embargo, tanto para los NN como para los IP, la MTF es de gran utilidad ya que ambos grupos de ARV cumplen las características necesarias para que la monitorización sea potencialmente útil: 1) Tienen una amplia variabilidad interindividual y una escasa variabilidad intraindividual de sus parámetros farmacocinéticos, 2) Existe una buena correlación entre su concentración plasmática y su eficacia terapéutica y toxicidad, 3) Ambos tienen un estrecho margen terapéutico; aunque el empleo de los IP con pequeñas dosis de ritonavir aumenta enormemente las concentraciones plasmáticas de los IP, la monitorización sigue siendo útil en los IP potenciados ya que estas concentraciones pueden ser insuficientes para virus con múltiples mutaciones o excesivamente elevadas y asociadas a toxicidad (89,91).

En la actualidad no existe una opinión unánime sobre que parámetro farmacocinético es el más adecuado para predecir la eficacia clínica de los IP o de los NN: C_{min} (concentración plasmática más baja a lo largo del intervalo de dosificación del fármaco, fácil de obtener y ampliamente utilizado), C_{max} (exposición máxima del fármaco, relacionada fundamentalmente con la toxicidad) o AUC (exposición total al fármaco, se ha relacionado con la eficacia y con la toxicidad pero precisa de múltiples determinaciones por lo que es difícil de realizar)(92). Además, no existen valores de referencia para todos los ARV disponibles y en los pacientes con experiencia previa a ARV la interpretación de las determinaciones de niveles de ARV han de tener en cuenta la sensibilidad de las cepas virales con posibles mutaciones de resistencia mediante parámetros más complejos como el cociente inhibitorio (IQ: C_{min}/IC_{50})(93-96).

A pesar de las limitaciones anteriores, numerosos estudios realizados en niños han demostrado que si la medicación se ajustaba según MTF se asociaban a una mejor respuesta virológica y que en la práctica clínica es una herramienta útil para monitorizar la adherencia de los pacientes(88, 97). En niños se reconoce el beneficio

de la MTF en las siguientes situaciones: 1) Pacientes con una buena adherencia al tratamiento ARV pero con una respuesta virológica pobre o transitoria, 2) Al iniciar tratamiento con NN, debido a su larga vida media y pequeña variabilidad intraindividual, lo que permitiría identificar a aquellos pacientes con concentraciones subóptimas que conducirían al desarrollo de resistencias (98), 3) Ante la aparición de signos clínicos de toxicidad en el caso de fármacos con toxicidad-concentración plasmática dependiente como; neurotoxicidad por efavirenz, hepatotoxicidad por nevirapina en coinfectados por VHC, hiperbilirrubinemia por atazanavir o aumento de los lípidos séricos por lopinavir, 4) En terapias de rescate, para optimizar las dosis de fármacos de acuerdo al perfil genotípico de la cepa infectante, 5) Al comenzar un nuevo tratamiento con otros fármacos que potencialmente presentan interacciones medicamentosas con el tratamiento ARV del paciente, 6) Para identificar aquellos pacientes que por su perfil farmacocinético favorable podrían beneficiarse de una simplificación del tratamiento tomándolo 1 vez al día (99, 100).

5.3.1 Recomendaciones:

Este comité considera que las situaciones clínicas en las que pueden ser útil la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales son:

- **Niños que inician un régimen TARGA (Nivel C) o**
- **Niños que experimentan un fracaso terapéutico (Nivel C).**
- **Ante la existencia de posible toxicidad por alguno de los fármacos a monitorizar (Nivel C) y**
- **Cuando existen posibles interacciones medicamentosas con repercusión clínica (Nivel C).**

5.4- Estudio de resistencias. Indicaciones en la práctica clínica de la determinación de resistencias a fármacos antirretrovirales. La resistencia del VIH al TAR es una de las principales causas de fallo terapéutico. El adecuado cumplimiento, las interacciones medicamentosas, la potencia de la droga, la farmacocinética y la posibilidad de resistencia preexistente o adquirida (por transmisión o por desarrollo debido a tratamientos anteriores) son factores que se asocian al desarrollo de resistencias y deben ser considerados para evaluar las indicaciones de dichos estudios.

Para valorar la utilidad de un estudio de resistencias deben tenerse en cuenta dos

aspectos: el primero, el beneficio asistencial del paciente, y el segundo, el beneficio en salud pública debido a la optimización de la utilización de los antirretrovirales, que permite disminuir globalmente el desarrollo de variantes resistentes potencialmente transmisibles.

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 1000 copias/ml. La interpretación apropiada de estos estudios se desarrolla mediante algoritmos computarizados que requieren una actualización continuada. Las dos 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).

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 un 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 paciente con una gran base de datos de muestras obtenidas por análisis de genotipado y fenotipado.

En la interpretación de las pruebas de resistencia es importante tener en cuenta el subtipo viral que puede ser identificado con las pruebas de resistencia basadas en la secuenciación de los genes de la proteasa y de la retrotranscriptasa inversa.

El seguimiento de un niño con infección VIH debería realizarse siempre con la misma técnica para evitar sesgos inherentes a las diferencias de las metodologías. En niños multitratados la aplicación de los dos tipos de técnicas (genotípicas y fenotípicas) podría añadir información complementaria para ayudar en la selección del nuevo tratamiento.

La presencia de resistencias a la droga utilizada es muy sugestiva de que esta sea la causa de fallo virológico, pero la ausencia de mutaciones asociadas a resistencias en el estudio genotípico no excluye completamente que éstas estén presentes. Las actuales pruebas no son capaces de detectar poblaciones minoritarias que constituyan menos del 20% de la población viral. Las pruebas de resistencia deben realizarse mientras el paciente está todavía con la terapia responsable del fallo virológico o dentro de las primeras 4 semanas después de su interrupción. Un estudio de resistencia posterior probablemente infravalorará las mutaciones desarrolladas por enmascaramiento con las cepas salvajes. La incapacidad de detectar la población resistente se debe a la pérdida de la ventaja replicativa del virus resistente si cesa el tratamiento. Del mismo modo, poblaciones resistentes a un régimen antirretroviral pueden quedar enmascaradas si se inicia un nuevo tratamiento al quedar como población minoritaria. El historial de pruebas de resistencia de anteriores regímenes es muy importante en la elección de un nuevo tratamiento antirretroviral.

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

A.- Paciente sin exposición previa a antirretrovirales. Se recomienda realizar siempre un test de resistencia antes de iniciar el tratamiento. Si por criterios, clínicos, inmunológicos o virológicos se ha considerado el tratamiento precoz del niño, éste no debe demorarse por la espera de los resultados de dicho test, sino que debe iniciarse empíricamente modificándose si fuera necesario tras la entrega del resultado. En los niños infectados por transmisión vertical es recomendable realizar la prueba de resistencia en el momento del diagnóstico, ya que en los primeros meses de la infección es posible detectar la transmisión de variantes resistentes. La vigilancia epidemiológica de las cepas transmisibles ofrecería información adicional sobre las diferencias en la transmisión de las variantes resistentes y de los regímenes terapéuticos en la embarazada con menor riesgo de transmisión.

B.- Paciente con fracaso al tratamiento. Ante la sospecha de fracaso virológico, es recomendable realizar una prueba de resistencia antes de la retirada del tratamiento para evitar que con el consiguiente rebrote de carga viral y predominio del virus salvaje, se impida la detección de mutaciones existentes, que no serían detectables. En un paciente que recibe TAR con fracaso virológico, la no detección de mutaciones obedece mayoritariamente a falta de cumplimiento. La interpretación de la prueba de resistencias será realizada sin olvidar la historia previa de TAR, y con participación de un experto en infección por el VIH. Ante el niño con múltiples tratamientos previos deben revisarse las pruebas de resistencia previas debido al “archivo” de mutaciones

del virus y puede ser de utilidad realizar dos tipos de técnicas diferentes (genotipo y fenotipo).

5.5. Recomendaciones:

- **El estudio de resistencias es útil para los pacientes que deban/ vayan a iniciar TAR ya que permiten un mejor uso de los ARV (Nivel A).**
- **El estudio de resistencias genotípicas estaría indicado en los recién nacidos con infección VIH, cuyas madres recibieron antirretrovirales, y en todos los casos de fracaso al tratamiento (Nivel B). El estudio de resistencias no debe retrasar el inicio del tratamiento ARV, si existe indicación.**
- **Los estudios de resistencias tienen un beneficio para la comunidad, en términos de salud pública, ya que facilitan una mejor utilización de los ARV y ello, disminuiría la aparición de resistencias potencialmente transmisibles (Nivel C).**

6.- FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN NIÑOS

El tratamiento antirretroviral de alta efectividad (TARGA) en niños esta basado en la actualidad en la combinación de tres o mas fármacos antirretrovirales. Generalmente se utilizan la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (AN) asociados un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos (NN) o a un inhibidor de las proteasa (IP).

En la Tabla (IV) se detallan los fármacos aprobados para su utilización en niños en España en estos momentos (2007).

Las dosis de antirretrovirales (ARV) 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) (3):

A.- Inhibidores de la transcriptasa inversa. 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 (AN). 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 timidita: zidovudina y estavudina, análogo de la adenosina: didanosina y tenofovir, análogos de la citosina: zalcitabina, lamivudina y emtricitabina, análogo de la guanina: abacavir.

A.2- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NN). 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 NN efavirenz, nevirapina y delavirdina.

B.-Inhibidores de la proteasa. 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. En algunos casos 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 con saquinavir, indinavir, y lopinavir. Pertenecen a este grupo además: amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, nelfinavir, tipranavir y darunavir.

C.-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 enfurvitide (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 4 años, a la dosis de 2 mg/Kg cada 12 horas.

Tabla IV. Fármacos antirretrovirales aprobados en niños en España (2007).

<p>1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</p> <p><u>A. Análogos de los nucleósidos (AN):</u></p> <p>abacavir (ABC, Ziagen®)* didanosina (ddI, Videx®)* Emtricitabina (FTC, Emtriva®)* Estavudina (d4T, Zerit®)* Lamivudina (3TC, Epivir®)* Zidovudina (AZT, ZDV, Retrovir®)*</p> <p><u>B. No análogos de los nucleósidos (NN):</u></p> <p>Efavirenz (EFV, Sustiva®)+ Nevirapina (NVP, Viramune®)*</p> <p>2. INHIBIDORES DE LA PROTEASA:</p> <p>Amprenavir (AMP, Agenerase®) Lopinavir-ritonavir (LPV/r, Kaletra®)* Nelfinavir (NFV, Viracept®)* Ritonavir (RIT, Norvir®)*</p> <p>3. INHIBIDORES DE FUSIÓN o de Entrada</p> <p>Enfuvirtide (T-20) Fuzeon®)</p> <p>(*) Fármacos con presentaciones pediátricas (solución o polvos dispersables) comercializadas. (+) solución sólo disponible por uso compasivo o ensayo clínico</p>

Análogos de Nucleósidos (100-1007). El AN 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 AN 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 AN están aprobados una vez al día y en niños hay estudios en este sentido con 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 que no tiene indicación pediátrica, todos los AN aprobados disponen de presentaciones galénicas en solución oral.

Actualmente no hay una dosis recomendada de ABC en menores de 3 meses (3). 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 (3, 108). 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 reintroducirlo (3).

En la actualidad, estavudina (d4T) tiende a utilizarse menos, por mayor asociación a lipoatrofia (109). 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 el momento actual que avale esta sugerencia.

Emtricitabina (FTC, Emtriva®): es un AN 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 (110,111). Recientemente ha sido 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 TNF (Truvada®).

No análogos de nucleósidos. De los inhibidores de retrotranscriptasa NN, tanto nevirapina como efavirenz existen en solución, con sabor muy desagradable por lo que su tolerancia es mala, y 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 (112,113), 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 terapéuticos (3). 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 niños (112).

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 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 virológica (114), lo cual también parece ocurrir en niños con algunos fármacos como nelfinavir (115) y los NN (112, 113).

Los IP aprobados en niños son nelfinavir, ritonavir, amprenavir y la asociación de lopinavir con dosis bajas de ritonavir (lopinavir/r), puesto que son los únicos disponibles en preparación pediátrica, con datos de farmacocinética.

Las dosis de IPs, en general, también son relativamente más elevadas que en adultos. La biodisponibilidad de nelfinavir es muy variable en niños, sobre todo en lactantes, y se ve muy alterada por el tipo de ingesta. Por ello, los niveles obtenidos de nelfinavir en el valle son con frecuencia impredecibles en niños pequeños (116), y de ahí que se requieran dosis mucho más altas en los 24 primeros meses de vida que en etapas posteriores. En menores de 6 meses, se han utilizado dosis de 75 mg/kg cada 12 horas en el ensayo europeo PENTA 7 (108). Aunque la dosis aprobada es de 30 mg/kg/dosis, tres veces al día (3), ésta es habitualmente insuficiente.

Todos los IP pueden ser potenciados con dosis bajas (booster) de ritonavir, menos el nelfinavir (118). El IP que ha demostrado beneficiarse más en este sentido es lopinavir (119). No hay datos de farmacocinética de lopinavir/r en menores de 6 meses, por lo que aún no se recomienda a esta edad (3). Las dosis bajas utilizadas con ritonavir como potenciador no conducen a selección de resistencias al mismo, ya que las concentraciones de ritonavir que se alcanzan nunca llegan a la zona de presión selectiva, con lo que no se desarrollan cepas mutantes (118).

6.1. Nuevos fármacos antirretrovirales (próxima utilización en pediatría):

Tenofovir (TNF) (Viread®): es un análogo nucleótido de la transcriptasa inversa. Sólo

está autorizado para mayores de 18 años y todavía es de uso compasivo en pediatría, ya que por el momento hay escasos datos de farmacocinética, eficacia y toxicidad en niños (120, 121). Presenta mejor perfil lipídico que la mayoría de AN (122), pero se ha descrito una disminución en la masa ósea por lo que es fundamental vigilar su posible toxicidad a medio y largo plazo (3).

Atazanavir (Reyataz®) (3): es un IP aprobado por la EMEA en adultos, que se administra una vez al día. Produce menos alteraciones en el metabolismo lipídico que otros IP (123), pero puede producir hiperbilirrubinemia. No existe una solución disponible, y no está recomendado, por el momento, en niños por falta de datos.

Tipranavir (Aptivusl®) (3): es un IP de potencia similar al lopinavir. Potenciado con ritonavir, puede ser más eficaz frente a cepas virales con más de 20 mutaciones a IP (124). Sólo disponible en niños a través de ensayos clínicos, y en mayores de 13 años por uso compasivo.

Fosamprenavir (Telzir®) (3): es un IP, pro-fármaco del amprenavir, aprobado en adultos y en niños mayores de seis años por la EMEA. Hay ensayos pediátricos en curso en busca de dosis más óptima siendo diferente las utilizadas para niños naive que para pretratados, así como para mayores o menores de seis años. Los estudios pediátricos en curso, apoyan su administración dos veces al día.

Enfuvirtide (T-20) (Fuzeon®) (3): es un fármaco perteneciente a una nueva familia de antirretrovirales, los inhibidores de fusión. Se administra mediante inyección subcutánea dos veces al día. Está aprobado para niños mayores de 3 años, en quienes existen datos de farmacocinética, eficacia y seguridad (125).

Darunavir (Prezista®). Es un último inhibidor de la proteasa comercializado, sin indicación pediátrica. No obstante hay actualmente en curso un ensayo clínico en pacientes pediátricos, que ha determinado que la dosis equivalente a la utilizada en adultos (600 mg + 100 de ritonavir) es de la de 11-19 (15) mg/kg de darunavir y 1,5-2,5 mg/Kg de ritonavir cada 12 h.

Raltegravir (Isentress®): es un inhibidor de la integrasa que en menores de 16 años no se ha establecido la seguridad y la eficacia

Maraviroc (Selzentry®): es un inhibidor de la entrada del virus que se ha utilizado en acceso expandido a la dosis de 300mg/12h.

7.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES NO TRATADOS (TERAPIA DE INICIO).

7.1.- Uso racional del tratamiento antirretroviral en niños. La dificultad de

conseguir cargas virales indetectables en niños (126,127), junto con la evidencia de toxicidad de los fármacos antirretrovirales (128), han hecho que las indicaciones de inicio y cambio de terapia antirretroviral en niños (3,129) sean hoy menos agresivas. Actualmente los marcadores inmunológicos, fundamentalmente el porcentaje de CD4, son considerados los mejores indicadores de inicio y cambio del TAR (11).

7.2.- Premisas antes de iniciar el TAR en niños:

1.- El objetivo del TARV es mejorar la situación inmunológica evitando así la progresión clínica. A pesar de no mantener máxima supresión viral, la mayoría de los niños tratados tienen una buena reconstitución inmune, a expensas fundamentalmente de células naive, lo que sugiere que el TARV se asocia a una mejor recuperación inmunológica (130).

2.- El objetivo del TARV en niños debe ser disminuir al máximo la replicación viral, consiguiendo niveles de carga viral por debajo de los límites de detección y evitando así la selección de cepas resistentes a fármacos. En muchos niños, especialmente en aquellos con carga viral inicial elevada, esto es difícil de conseguir (127).

3.- Existe la certeza de que la erradicación del virus no es posible con el TAR actual (131) y se conoce mejor la toxicidad de los fármacos, por lo que debemos intentar un equilibrio entre no retrasar demasiado el inicio del TAR, para evitar el deterioro inmunológico, y minimizar los efectos secundarios a largo plazo.

4.- Los niños menores de 12 meses presentan una situación de "primoinfección", y por lo tanto tienen la posibilidad de conseguir una respuesta óptima y prolongada con la terapia precoz, evitando el deterioro tímico y la afectación del SNC (132,133). Hasta que podamos disponer de forma habitual en la clínica de marcadores que identifiquen los niños con progresión lenta, los lactantes deberían ser candidatos a tratamiento más precoz, puesto que el mismo reduce el riesgo de progresión a sida (134), de encefalopatía (133) y la mortalidad (135)

7.3. Momento de inicio del TAR. Las diferentes guías de TAR existentes (3,129), proponen que el TAR se debe indicar basado en la edad y en el estadio clínico e inmunológico según la clasificación de los CDC (35), como se expone en la Tabla V. La situación virológica también en algunos casos determinará el inicio terapéutico, pero no existe consenso en cuanto a puntos específicos de corte de carga viral en niños para inicio de terapia. Se diferencia la indicación de inicio de terapia según la edad de los niños (Tabla V), considerando a los niños menores de 12 meses un grupo

de elevado riesgo de progresión de la enfermedad. A esta edad, la mayoría de los clínicos recomiendan iniciar el TAR por el elevado riesgo de progresión y encefalopatía, y la ausencia de buenos marcadores predictivos. No obstante, en casos seleccionados es posible no tratar y vigilar estrechamente. Los datos del metaanálisis muestran que el riesgo de progresión a sida en este grupo de edad asciende por encima de un 10% cuando los CD4 disminuyen por debajo del 35% (3). Por la misma razón se ha considerado una carga viral superior a 10^6 copias/ml. Si tras consenso con la familia se decide no tratar y esperar en niños asintomáticos, con CD4 por encima del 35% y carga viral menor de 10^6 copias/ml, es necesario asegurar una monitorización clínica y analítica exhaustiva (cada 4-8 semanas) (129).

Basado en los datos del mismo metaanálisis, a partir del primer año, se ha estimado un riesgo de un 10% de progresión a sida en los 12 meses siguientes como indicación de terapia, y por ello se considera un porcentaje de CD4 inferior al 15%, salvo en niños entre 1 y 3 años en que se considera un 20%. En mayores de un año la carga viral se ha considerado también un factor de riesgo de progresión, si bien menos robusto que el porcentaje de CD4, y por ello no se ha seleccionado un punto de carga viral a partir del cual exista una recomendación de iniciar la terapia, debiendo considerarse la misma a partir de 250.000 copias/ml (11). Por debajo de este nivel, en el niño asintomático o con pocos síntomas y CD4 elevados (> 20%) se podría diferir el

7.4. Recomendaciones: Este comité considera que se debe iniciar o diferir el TAR basándose en la edad, la clínica, el porcentaje de CD4 y la carga viral:

- **Debe indicarse TARV a todos los niños con criterios de sida (Estadio C) y/o inmunodeficiencia grave (categoría 3) (CD4<15%) (Nivel A).**
- **En menores de un año, debido al escaso valor predictivo de los marcadores de progresión (CD4 y CV, la mayoría de expertos recomiendan iniciar el TARV, independientemente de la situación clínica, inmunológica y virológica (Nivel B).**
- **En menores de un año asintomáticos (categoría N) y CD4 >35%, puede diferirse el tratamiento, siempre y cuando se asegure un estricto seguimiento del paciente (Nivel B).**
- **A partir del primer año está indicado el TAR en niños en categoría clínica C o CD4 menores del 15%, o menores del 20% para el grupo de niños entre 1 y 3 años (Nivel B).**
- **Se debe considerar iniciar el TAR en niños en clase B y/o carga viral**

elevada (superior a 250.000 copias/ml) (Nivel B).

- La mayoría de expertos aconsejan diferir el TAR y vigilancia estrecha en niños con situación clínica N o A y porcentaje de CD4 superior al 20% y carga viral menor de 250.000 copias/ml. (Nivel C).

Tabla V. RECOMENDACIONES DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Niños menores de 12 meses

La mayoría de expertos tratan a todos los pacientes, independientemente de las situación clínica, inmunológica o virológica

Algunos expertos deciden diferir TAR sólo si se cumplen TODAS las siguientes condiciones: pacientes poco o nada sintomáticos (categoría N o A), porcentaje de linfocitos CD4 >35% y carga viral plasmática <1000000 copias/ml (*)

Niños mayores de 12 meses

Categoría clínica C, o CD4 <15% (o <20% en menores de 3 años)	Tratar siempre
Categoría clínica B + linfocitos CD4 >20% + carga viral plasmática <250000 copias/ml	La mayoría de expertos inician TAR, aunque algunos recomiendan diferirlo (*)
Categoría clínica N o A + linfocitos CD4 >20% + carga viral plasmática <250000 copias/ml	Diferir TAR

(*) En estos casos, se requiere monitorización clínico-analítica exhaustiva, cada 4-8 semanas

7.5. Combinaciones de fármacos en terapia de inicio. Los tratamientos combinados con dos fármacos antirretrovirales han demostrado ser superiores a las monoterapias (136), y las combinaciones con 2 AN junto a 1 IP o a 1 NN, más potentes que las terapias dobles (134,137). Las combinaciones ofrecen las siguientes ventajas respecto a la monoterapia: menor progresión de la enfermedad y mejoría de la supervivencia, supresión de la viremia mayor y más mantenida, y retraso en la

selección de mutantes resistentes (13, 14,134,138).

Todavía disponemos de pocos datos sobre seguridad y toxicidad a largo plazo de la utilización de fármacos ARV en menores, por lo que debemos asegurar el máximo beneficio del tratamiento iniciado, con el fin de no agotar las posibilidades terapéuticas disponibles, manteniendo un estrecho control del paciente que nos permita garantizar una correcta adherencia y minimizar los potenciales efectos adversos. Con objeto de facilitar la adherencia, cuando exista evidencia y en la medida de lo posible, se utilizarán pautas una vez al día.

En la Tabla VI se muestran las diferentes combinaciones antirretrovirales, dando como preferentes aquéllas que han demostrado mayor potencia antirretroviral y menor toxicidad con mayor nivel de evidencia.

Combinaciones de 2 AN:

En la Tabla VI se describen las combinaciones de AN consideradas de elección y alternativas. Los datos disponibles sugieren que las combinaciones de 3TC (o FTC) con abacavir se consideran de elección. Las pautas de ZDV y ddl se consideran alternativas, mientras que los regímenes que incluyen d4T deben evitarse en la medida de lo posible. A continuación se describen posibles combinaciones en niños:

- 1) **3TC + ABC:** Los datos obtenidos del ensayo PENTA 5 a largo plazo (139) han corroborado que esta combinación fue superior a ZDV + 3TC, ó ZDV + ABC, y por ello se incluye entre las combinaciones de primera elección en las guías europeas (129), y en las recomendaciones actuales de TAR para adultos en nuestro país (140). No obstante la posibilidad de reacción de hipersensibilidad de ABC puede ser un problema para algunas familias no habituadas a la utilización de antirretrovirales. Aunque poco frecuente, su incidencia puede disminuir con el genotipado para el HLA-B5701. En mayores de 3 años el estudio PENTA 13 ha mostrado que ambos antirretrovirales pueden administrarse una vez al día (141). Ambos fármacos disponen de una solución oral de sabor aceptable. En mayores de 12 años puede utilizarse un comprimido que combina ABC con 3TC en pauta una vez al día.
- 2) **FTC + ABC.** En niños no hay experiencia con esta combinación, los datos disponibles en adultos sugieren que 3TC y FTC se pueden utilizar

indistintamente (137). FTC tiene una vida media intracelular más prolongada y su administración una vez al día es segura en niños pequeños (110,111). Ambos fármacos disponen de una solución oral de sabor aceptable.

- 3) **ZDV + ddl.** Es la combinación de 2 AN de la que se dispone de mayor experiencia en niños, debido a que estos fueron los dos primeros antirretrovirales comercializados. Ofrece la ventaja de que están establecidas las dosis para los menores de 6 meses. Las presentaciones en solución de ambos fármacos permitan que puedan ajustarse al peso del niño, siendo su sabor y tolerancia adecuados. Ofrecen como inconveniente la toxicidad hematológica de ZDV, la restricción con la alimentación de ddl, y la toxicidad mitocondrial de ambas (142).
- 4) **ZDV + 3TC.** Combinación que puede así mismo ser administrada en lactantes y cuya tolerancia es de las más altas. En hijos de madres que han recibido tratamiento antirretroviral durante el embarazo, deberá establecerse previamente la sensibilidad del aislado viral a estos fármacos (prueba de resistencias). En adolescentes permite su administración conjunta en un único comprimido, que puede facilitar la adherencia.
- 5) **ZDV + FTC.** Combinación de similares características que la anterior, de la que disponemos de menor experiencia por la más tardía introducción del FTC en el arsenal terapéutico.
- 6) **ZDV + ABC.** Combinación que debe considerarse especialmente en pacientes con encefalopatía asociada al VIH, debido que ambos fármacos consiguen concentraciones elevadas en LCR.
- 7) **3TC + ddl:** Aunque la experiencia es extensa en adultos, existe mucha menos experiencia 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.
- 8) **FTC+ddl:** Se ha utilizado en pautas una vez al día, asociado a efavirenz en niños mayores de 3 años con buenos resultados a las 96 semanas, con elevada potencia y buen perfil de seguridad, por lo que debe considerarse una opción válida en terapia de inicio (111).
- 9) **3TC+d4T:** Menos experiencia en ensayos clínicos en niños. Ha sido una combinación utilizada como tratamiento de inicio con buenos resultados. La mayor toxicidad mitocondrial de d4T (122) exige cautela y por ello no debe utilizarse si existen otras opciones disponibles.

10) Combinaciones no recomendadas: La combinación ddl+d4T debe utilizarse sólo excepcionalmente por la mayor evidencia de toxicidad, y no esta recomendada como terapia de inicio. Existe experiencia en lactantes de menos de 3 meses (PENTA 7) (117), y también en niños mayores con situación estable (140). Tiene como principal problema el hecho de asociarse a mayor toxicidad mitocondrial (122).

11) Combinaciones contraindicadas: Están absolutamente contraindicadas las combinaciones de: **ZDV+d4T**, **3TC+FTC** o cualquier combinación con **ddC**. No se recomienda la asociación de d4T con ZDV por su mecanismo de acción similar y potenciación de toxicidad. Tampoco debe utilizarse la combinación 3TC + FTC por compartir la misma diana de acción y perfil de resistencias. El ddC no tiene presentación en solución, no está aprobado en menores de 13 años en nuestro país y en adultos demostró ser menos eficaz. Actualmente retirado del mercado.

En terapia de inicio se dispone de mayor información en pacientes pediátricos con las combinaciones de 2 AN + 1 IP en menores de 3 años y va acumulándose experiencia con las combinaciones de 2 AN y 1 NN (141,142). No se dispone de datos que comparen en niños la efectividad de los NN con los IP, existiendo un ensayo en curso para responder a esta cuestión (PENPACTG 1). Ambas familias de fármacos se emplean con éxito en terapias de inicio en niños (112, 119,144,145).

En niños pequeños existen datos de farmacocinética de algunos de los IP como ritonavir, nelfinavir, y lopinavir/ritonavir, incluidos los menores de 6 meses (146). En este período se requieren dosis más elevadas de IP (117,146). Asimismo se dispone de datos en niños de 2-4 meses con la combinación de nevirapina + ddl + ZDV, aún cuando este último régimen podría no ser suficientemente potente en algunos niños (132). Es posible que en este período, se requieran terapias más potentes, consistentes en 3 fármacos incluyendo lopinavir/r (146), ó 4 fármacos consistentes en 2 AN, nevirapina y nelfinavir (132) o 3 AN y nevirapina (147). En el primer año de vida la combinación de 3 AN incluyendo ABC, con nevirapina ha mostrado excelente eficacia virológica (147), si bien se requiere más experiencia, pues los datos son limitados y los resultados variables (132,147). En la decisión en el primer año de vida es fundamental la historia previa de exposición a antirretrovirales y una prueba de resistencias.

En niños mayores de 3 años existe amplia experiencia con pautas de 2 AN y 1 NN, pauta de elección de la OMS como terapia de inicio en países en vías de desarrollo (148). A diferencia de adultos, no hay ensayos controlados que comparen nevirapina con efavirenz. En adultos, en el ensayo 2 NN que compara directamente efavirenz con nevirapina no se detectaron diferencias en cuanto a eficacia, resultando nevirapina más hepatotóxica (149). Aunque la tolerancia de nevirapina en niños es excelente (112,144,145), la efectividad de efavirenz ha sido mayor en algunos estudios observacionales (144,145), por lo que se considera de elección en niños mayores de 3 años y que puedan tragar cápsulas. En las recomendaciones americanas en niños también se considera de elección efavirenz en mayores de 3 años (3), al igual que en las guías de adultos en nuestro país (140).

Respecto a los IP, nelfinavir ha sido el IP más utilizado y con mayor experiencia prolongada a largo plazo en cuanto a eficacia y buen perfil (153,154). Aunque el seguimiento con lopinavir/r no es tan prolongado, la eficacia virológica e inmunológica (152) parece más elevada y hoy día se considera el IP de elección en niños (3). Actualmente la recomendación es de administrar lopinavir/r dos veces al día, si bien en niños naive datos preliminares sugieren que podría administrarse en una única dosis diaria, siendo entonces necesario asegurar que se alcanzan niveles terapéuticos del fármaco (153).

Con fecha 6 de Junio de 2007 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) procedió a la retirada del Nelfinavir de la compañía Roche por haberse detectado una contaminación por Mesilato de Etilo en la materia prima, desconociéndose la dosis potencialmente tóxica en humanos . Esta decisión fue ratificada posteriormente, manteniéndose su vigencia hasta que se garantizara la no contaminación del fármaco en el proceso de fabricación. Con fecha 20 de Septiembre de 2007 la EMA ha levantado la suspensión después de que se hayan adoptado las medidas correctoras oportunas. Las nuevas especificaciones establecen que el contaminante está por debajo de 0.6 ppm. Por ello, consideramos se debe mantener en las recomendaciones de tratamiento el fármaco Nelfinavir, siempre que se cumplan las especificaciones de la EMA. La consideración del uso de los fármacos alternativos queda a criterio del facultativo

Otros IP potenciados alternativos incluyen saquinavir, indinavir, fosamprenavir, o atazanavir de los que hay menor información en niños. Están aún en curso ensayos pediátricos con fosamprenavir y atazanavir como terapia de inicio (154,155).

Como pauta alternativa la combinación de 3 AN, incluyendo abacavir 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 NN, si bien puede ser una opción válida en situaciones en que los IP o NN no se puedan utilizar o existan importantes interacciones medicamentosas.

Tabla VI: Combinaciones en terapia antirretroviral de inicio en niños

PAUTAS	COMBINACIONES POSIBLES
Pautas preferentes en niños < 3 años	<p>Combinación con IP: <u>2 AN+ 1 IP</u> IP preferente: lopinavir/r (1) AN preferentes: lamivudina (o FTC)+ abacavir. Combinación con NN: <u>2 ó 3</u> <u>AN+Nevirapina</u> ⁽²⁾ AN preferentes: lamivudina (o FTC)+ abacavir con o sin zidovudina (3)</p>
Pautas preferentes en niños \geq 3 años	<p>Combinación con IP: Dos AN+ Un IP IP preferente: lopinavir/r</p> <p>Combinación con NN: Dos AN + 1 NN NN preferente: efavirenz</p>
Pautas alternativas en niños < 3 años	<p>Combinación con IP: IP alternativo nelfinavir</p> <p>Combinación con NN + IP: Dos AN + nevirapina + nelfinavir (4)</p>
Pautas alternativas en niños \geq 3 años	<p>Combinación con NN: nevirapina (2)</p> <p>Combinación con IP alternativo: nelfinavir (3) saquinavir, indinavir, fosamprenavir (>6 años) o atazanavir (> 16 años) (5)</p> <p>Combinación de IP y NN (6): Un AN + Un NN + Un IP</p>
Pautas alternativas en adolescentes	Combinación de Tenofovir + FTC (ó 3TC) + (EFV ó IP potenciado) (7)

Para valorar grados de evidencia y una mejor interpretación de la tabla, se recomienda consultar el texto.

- (1) Dosis de lopinavir en menores de 6 meses: 300 mg/m²/12horas
- (2) Dosis preferente de nevirapina entre 300-400 mg/m²/día
- (3). Pueden ser otras combinaciones de AN, según test de resistencias
- (4) En menores de 1 año. Nelfinavir. Dosis de nelfinavir de 55 mg/k/12h en mayores de 6 meses y al menos 75mg/k/12 h en menores de 6 meses
- (5) Necesitan ser potenciados con ritonavir:
- (6) Combinación no recomendada actualmente como terapia de inicio en adultos.
- (6) La combinación más experimentada en pediatría es la que incluye nelfinavir con efavirenz (>3 años) o con nevirapina (< 3 años), aunque conviene considerar el riesgo que conlleva combinar las tres líneas de fármacos en una terapia de inicio
- (7) El tenofovir es análogo de nucleótido que se administra en dosis única diaria y podría ser una alternativa en algunos casos, aunque la experiencia pediátrica actual es todavía insuficiente, no está disponible en solución y no tiene indicación pediátrica, debiendo utilizarse bajo uso compasivo. Se puede combinar con emtricitabina en comprimido único una vez al día (Truvada®). Esta combinación fija permite pautas una vez al día asociado a EFV o Atazanavir/ritonavir.

7.6. Recomendaciones:

- **Este comité considera que se debe individualizar la terapia de inicio. En menores de 3 años, se considera de elección la combinación de 2 AN y 1 IP, siendo fundamental en la elección la historia previa de exposición a antirretrovirales (nivel C).. En pacientes menores de 1 año ha demostrado ser efectiva así mismo, la pauta de 2 ó 3 AN + NN (nevirapina) (Nivel B)**
- **En mayores de 3 años se recomienda iniciar el TAR con 3 fármacos, ó 2 AN y 1 IP, o bien 2 AN + 1 NN (Nivel B).**
- **Entre los AN, existen varias opciones válidas, incluyendo pautas una vez al día, pero las combinaciones que incluyen ABC parecen ser más potentes. Las combinaciones de lamivudina o emtricitabina con abacavir se consideran de elección. En mayores de 3 años estas combinaciones pueden administrarse una vez al día (Nivel B).**

8- TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR) PREVIO. Tratamiento de rescate, simplificación e interrupción del TAR.

8.1- Definición de fracaso terapéutico. El objetivo primordial de todo tratamiento antirretroviral (TARGA) debe ser la supresión viral total carga viral (CV) < 50 copias/ml para evitar, en lo posible, la aparición de resistencias. Debe tenerse en cuenta que, de todos modos, este objetivo puede ser inalcanzable en pacientes con múltiples regímenes terapéuticos previos. En esta situación, posiblemente la de más difícil manejo, se pretenderá mantener al paciente en la situación inmunológica y clínica más estable posible mediante un régimen que genere el menor número de resistencias, que limitarían opciones terapéuticas futuras.

Aunque la consideración de cambio terapéutico debería ser individualizada (**Tabla VIII**), en general se plantea un cambio de terapia cuando existe un **fracaso terapéutico**, que en el paciente VIH pediátrico puede definirse como una respuesta inadecuada al TARV ya sea clínica, inmunológica o virológica

Las causas de fracaso terapéutico en el paciente pediátrico VIH son múltiples y frecuentemente se presentan asociadas en un mismo paciente:

- Adherencia incorrecta al TARV,
- Toxicidad o efectos secundarios del TARV,
- Niveles infraterapéuticos de uno o más de los fármacos que integran el TARV (se incluyen potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros fármacos),
- Potencia insuficiente del TARV,
- Resistencia a los fármacos que integran el TARV.

1. Fracaso virológico: se dará en caso de **respuesta viral incompleta** a TARV (**Tabla VIII**). Es importante tener presente que siempre se deberá realizar una confirmación virológica mediante una segunda extracción en el período comprendido entre 1 semana y 1 mes. Además, hay que tener en cuenta que en niños con infección VIH por transmisión vertical en relación con el adulto la carga viral es más alta, la respuesta al tratamiento más lenta y se consigue menos veces la supresión total de la viremia, a pesar de combinaciones potentes (3). Una elevada proporción de niños no va a conseguir un control completo de la replicación viral o va a presentar un rebote de carga viral. El **rebote de la carga viral** constituye otra situación de fracaso virológico. (Tabla VIII).

2. Fracaso inmunológico: El recuento de células CD4 y su porcentaje en la edad pediátrica son predictores de progresión de enfermedad y mortalidad (11). La

respuesta de CD4 a TARGA dependerá entre otros factores del grado de inmunosupresión basal del paciente al iniciar este régimen, pudiéndose no alcanzar unos valores normales de CD4 en un período de incluso 4 años (78,156-9). De la misma manera que con la evaluación de la CV, para confirmar el fracaso inmunológico será imprescindible un control analítico en un periodo comprendido entre 1 semana y un mes desde la primera determinación. Consideraremos como fracaso inmunológico dos situaciones: la **respuesta inmunológica incompleta** a TARV y el **descenso del recuento o porcentaje de linfocitos CD4** (Tabla VII). Ambas valoraciones se realizarán a partir de los 6 meses de iniciado el nuevo régimen de TARGA.

3. Fracaso clínico: se define como la progresión de la enfermedad, teniendo especial relevancia la clínica neurológica y el desarrollo ponderoestatural. Debe ser valorado siempre conjuntamente con los parámetros inmunológicos y virológicos; será necesario un mínimo de 6 meses con el nuevo régimen de TARV para poder constatar un fracaso clínico (Tabla VII).

8.2. 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 VIII.

Antes de realizar cualquier cambio de TARGA será imprescindible una estricta evaluación de la adherencia del paciente al tratamiento, toxicidad de la medicación con la consiguiente intolerancia o la posibilidad de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los diferentes ARV 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 ARV (87,160). 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,... y discutir con el paciente o sus cuidadores cuan factible es un correcto cumplimiento del régimen terapéutico propuesto.

Se deberá revisar el historial de ARV y combinaciones del paciente, así como la existencia de estudios previos de resistencias genotípicas y/o fenotípicas. Se realizará un examen físico para evaluar el estado clínico del paciente, una

determinación de CV y porcentaje de CD4, teniendo en cuenta su evolución en el tiempo, además de un nuevo estudio de resistencias, genotípico y/o fenotípico, mientras el paciente aún está tomando TARV o hasta 4 semanas después de interrumpirlo. Finalmente, será imprescindible evaluar las posibilidades futuras de TARGA y la urgencia de la decisión en ese paciente concreto antes de decidir cualquier cambio.

En caso de decidir realizar el cambio de tratamiento, 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 la anulación de la efectividad del fármaco introducido. La nueva combinación debe, además, incluir si es posible un mínimo de 3 fármacos, escogidos siguiendo las mismas recomendaciones básicas que para la terapia de inicio. Se tendrá en cuenta el riesgo de resistencias cruzadas, que pueden llevar a la situación que un fármaco que el paciente nunca ha 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, efavirenz (161-164).

La actitud ante el fracaso terapéutico será diferente en el paciente expuesto a pocos tratamientos (1-2) y aquel con un número ≥ 3 TAR previos, situación mucho más compleja que puede requerir consultar a un Centro de Referencia, Aún cuando 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 resistencias (165).

Debemos tener presente que el número de pacientes con fracasos múltiples va en aumento en pediatría. Alrededor de la tercera parte de los niños que reciben TAR en la cohorte de Madrid, han fracasado previamente con al menos los dos primeros regímenes de TAR (166). En los ensayos iniciales de rescate en niños con experiencia previa en IP, los resultados virológicos han sido pobres incluso con combinación de 2 IP (167). En la actualidad, aún a pesar del fracaso virológico a las tres familias de fármacos, estos niños pueden responder a pautas con IP de mayor barrera genética en cerca de la mitad de los casos (168).

8.2.1 Terapia de rescate en pacientes con escasa experiencia a TARV (1-2 regímenes previos): normalmente se trata de pacientes con pocas resistencias a cualquiera de las 3 familias de ARV. El objetivo principal debe ser conseguir una CV indetectable mediante una pauta de TARGA basada en la historia de ARV del paciente

y el resultado del estudio de resistencias realizado. 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 AN y 1 NN, la opción más razonable sería un cambio a 2 AN nuevos y 1 IP potenciado. En los niños que han fracasado a un régimen de 2 AN y 1 IP, se podría optar por una pauta de 2 AN nuevos y 1 NN, o a un régimen con triple terapia que incluya 1 AN nuevo, 1 NN y 1 IP potenciado, en caso que no se disponga de 2 AN activos (Tabla IX). En caso de utilizar un régimen de rescate con 2 AN y 1 NN, la elección de los AN 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 pediátrica (169). En los pocos casos pediátricos que han sido tratados de inicio con 3 AN, se podría optar por 2 AN nuevos y 1 NN, ó por 2 AN 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).

8.2.2-Terapia de rescate en pacientes con amplia experiencia a TARV (≥ 3 regímenes previos): el objetivo de una CV indetectable debe mantenerse. 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 CV, con el objetivo de conseguir un relativo beneficio clínico e inmunológico, posiblemente en relación al descenso de la capacidad de replicación viral (170,171). La interrupción del tratamiento en estos pacientes no se recomienda, puesto que puede suponer un aumento de CV, un descenso de CD4 e incrementar el riesgo de progresión de la enfermedad (172,173). A pesar del menor número de fármacos ARV disponibles para los pacientes pediátricos respecto a los indicados en adultos y a los menores conocimientos sobre aspectos farmacocinéticos de los nuevos ARV que han llegado recientemente al mercado, siempre se debe valorar el inicio de fármacos de familias nuevas (enfuvirtide, raltegravir, maraviroc,...) o conocidas (tipranavir, darunavir, etravirina,...) a través de programas de uso compasivo o acceso expandido. En el caso de los IP, siempre se pautarán potenciados con ritonavir a dosis bajas con el objetivo de aumentar sus concentraciones plasmáticas. Otra opción sería

la utilización del inhibidor de fusión enfuvirtide, aprobado en mayores de 6 años, con gran potencia antirretroviral pero requiere administración subcutánea dos veces al día (174-175). Aunque son posibles combinaciones de 4 o más drogas (Mega-TARGA), que incluye la asociación de varios IP, la adherencia puede ser difícil y existir importantes interacciones medicamentosas, por lo que no se recomienda su uso en pediatría a pesar de que algunas series de casos indiquen que pueden ser útiles (176). En caso que se realizase, sería imprescindible la monitorización de niveles terapéuticos de los diferentes ARV (87,160). En cuanto a la reutilización de fármacos que el paciente haya tomado previamente, deberemos tener presente que la familia de AN (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 NN 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).

8.2.3. Recomendaciones:

- **Este comité considera que el cambio de terapia debe ser individualizado, y basarse a ser posible en una prueba de resistencias (Nivel C).**
- **En niños que fracasan a una terapia de inicio con 2 AN y 1 NN, la opción más razonable sería un cambio a 2 AN nuevos y 1 IP potenciado. En los niños que han fracasado a un primer régimen de 2 AN y 1 IP, se podría optar por una pauta de 2 AN nuevos y 1 NN, o preferiblemente a un régimen con 1 AN nuevo, 1 NN y 1 IP nuevo potenciado. En los pocos niños existentes que han sido tratados de inicio con 3 AN, se podría optar por 2 AN nuevos y 1 NN, ó por 2 AN y 1 IP. En el niño con múltiples fracasos, el rescate es complejo y requiere consulta con Centro de referencia (Nivel C).**

TABLA VII. CONSIDERACION DE CAMBIO TERAPEUTICO

1. Constatación de fracaso terapéutico:

A. Cambios basados en consideraciones clínicas:

- 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 ponderoestatural a pesar de un aporte nutricional adecuado y sin otra causa aparente.
- Recurrencia de enfermedades definatorias de SIDA u otras infecciones graves.

B. Cambios basados en consideraciones inmunológicas:

- **Respuesta inmunológica incompleta:** incapacidad de aumentar un 5% el porcentaje de CD4 (o 50 CD4/mm³ en el niño mayor) a los 6 meses.
- **Descenso inmunológico:** disminución de un 5% el porcentaje de CD4 a cualquier edad (o por debajo del nivel basal absoluto de CD4 en niños mayores) a los 6 meses.

C. Cambios basados en consideraciones virológicas:

- **Respuesta viral incompleta:** descenso de CV <1 log a las 8-12 semanas del inicio del régimen o CV detectable (> 50 copias/ml) a los 6 meses de su inicio; en pacientes con experiencia mayor a TARV (≥ 3 regímenes): descenso <1 Log de CV a los 6 meses del inicio del nuevo tratamiento.
- **Rebote viral:** detección repetida de CV > 400 copias/ml en caso de haber conseguido el paciente una CV indetectable con el nuevo régimen. En caso de no haber conseguido la indetectabilidad pero sí CV bajas, será definido como un aumento por 3-5 veces el nadir de CV según el paciente sea menor o mayor de 2 años, respectivamente.

2. Toxicidad o intolerancia al tratamiento actual.

3. Aparición de nuevos datos o tratamientos menos tóxicos y más eficaces que el actual.

Tabla VIII. Resumen tratamientos de rescate

Tratamiento inicial	Tratamiento de rescate
2 AN + 1 NN	2 AN + 1 IP
2 AN + 1 IP	2 AN + 1 NN + 1 IP o 2 AN + 1 NN
3 AN	2 AN + 1 IP o 2 AN + 1 I NN
Múltiples fracasos	Consulta con Centro de referencia

8.3. Simplificación de TAR. Se entiende como 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 IPs antiguos no potenciados, que son sustituidos por un NN o por ABC: existen diversos ensayos clínicos aleatorizados (140, 178-182), varios de ellos españoles, que reportan resultados virológicos equivalentes o superiores del régimen simplificado, que se atribuyen a un mejor cumplimiento. La simplificación con ABC (tres AN) asociaría un mayor riesgo de fracaso virológico a medio y largo plazo, sobretudo en pacientes que hayan recibido previamente terapias subóptimas con AN, 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 NN 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 ATV (183), 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 IPs. Se han comunicado también algunos estudios de simplificación a monoterapia con LPV (184,185) o ATV (186), en ambos casos potenciados con RTV, con mejores resultados hasta la fecha para LPV. En pacientes adultos, existe evidencia de buenos resultados virológicos con simplificación a regímenes QD como ddl+FTC+EFV (187) o TDF+3TC+EFV (188), 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 (189,190).

En el paciente pediátrico, la experiencia con simplificación de TAR es aún escasa. Dos series de casos (de 17 y 28 pacientes, respectivamente; (191,192) 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 las cifras plasmáticas de lípidos (disminuciones significativas en los niveles de colesterol –total y LDL-, triglicéridos y en la ratio colesterol total/HDL), aunque no en la lipoatrofia (193). En el trabajo de Vigano y cols (192), se sustituyó además d4T por TDF. 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 HDL (194). Dos estudios han analizado la simplificación a ABC. En el primero (195), 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 segundo (196), 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 AN se definió como uno de los criterios de inclusión. Sólo un estudio (197) ha analizado la simplificación desde un IP a ATV 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 ATV.

El paso a una toma única diaria y el uso de coformulaciones de AN son una estrategia de simplificación válida en pediatría, generalmente en el paciente adolescente que recibe dosis plenas de TAR. De entre los fármacos antirretrovirales

disponibles en nuestro país para la edad pediátrica, los siguientes permiten la dosis única diaria: ABC y 3TC (198), ddl, FTC y EFV. Otros antirretrovirales, aún no aprobados en Pediatría, se dosifican asimismo una vez al día: ATV y f-APV (199) potenciados con RTV, y TDF. En el adulto, la NVP tiene indicación en dosis única diaria (QD). Las coformulaciones disponibles de AN son las siguientes: 3TC+ABC, FTC+TDF, AZT+3TC y AZT+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 cols (111) 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 holandés (200) 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 RONDO (201), 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.

8.4. Recomendaciones:

- **Este Comité considera que la sustitución de un IP por un NN es segura y efectiva como terapia de simplificación en el niño, así como la simplificación a ABC en pacientes sin historia de fracasos ni terapias subóptimas con AN previamente. Ambas opciones podrían asociarse a una mejoría en el perfil lipídico (Nivel C).**
- **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 (Nivel C).**
- **Otras posibles pautas de simplificación en pacientes pediátricos no deben ser consideradas en la práctica clínica habitual (Nivel C).**

8.5-. Interrupción programada de TAR. La **interrupción programada** de TAR se planteó inicialmente en dos contextos distintos: 1) En el paciente en mult fracasos, para potenciar una reversión en las mutaciones a un 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 enfermedad (202-205); sí se justifican las interrupciones parciales de TAR cuando no existe riesgo inmediato de progresión clínica. Éstas consisten en mantener sólo los AN, 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 rescate (206). 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 en la mayoría de los casos (207,208). 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 (209,210). A pesar de los categóricos resultados del estudio SMART (209), 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 VIH (211,212-213).

En Pediatría, la experiencia con interrupción programada de TAR es aún escasísima. Se han reportado dos series de casos sobre ciclos con y sin tratamiento (*on-off*) : semanales en 3 niños africanos en situación de inmunodepresión grave (214), y progresivos en duración en 14 pacientes americanos, con un aumento en la respuesta inmune-específica pero también selección de nuevas mutaciones (215). Por otro lado, tres estudios retrospectivos han analizado las interrupciones de TAR en pacientes pediátricos en fallo virológico o *vacaciones terapéuticas* (Cohorte Francesa, 24 pacientes -216-; Cohorte 12 de Octubre con 24 pacientes -217-), e interrupciones prolongadas no programadas por varias causas en 71 niños de la Cohorte CHIPS (218). 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 años (219). 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%).

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-02 (220), 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 definatorias 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). Está en marcha también el PENTA 11 (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm>), un ensayo clínico randomizado 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 sin que por ahora se disponga de resultados.

En contraposición, la **interrupción NO programada** de TAR ocurre a menudo en el paciente pediátrico, y suele deberse 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. En otras situaciones, en qué la interrupción puede planificarse –ej. cirugías programadas, peticiones familiares por distintas razones...-, debe actuarse de la misma manera, excepto si el régimen TAR incluye un NN. NVP y EFV tienen una mayor vida media plasmática que el resto de ARV 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 NN dos semanas antes que el resto de TAR en el caso de la nevirapina y 4 semanas antes con efavirenz o, si no, sustituir el NN por un IP un mes antes de la fecha prevista de interrupción de TAR.

8.6. Recomendaciones:

- **Este Comité considera que la interrupción de TAR en el niño no debe plantearse en la práctica clínica habitual y sólo se justifica en el contexto de estudios controlados, preferentemente ensayos clínicos, y con el apoyo de Centros de referencia (Nivel C).**

9.- CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS

9.1- Introducción:

Los nuevos fármacos antirretrovirales y las nuevas estrategias terapéuticas, junto con los datos disponibles sobre farmacología clínica permiten actualmente optimizar el TARGA manteniendo altos niveles de eficacia, minimizando los efectos adversos y las resistencias, y facilitando el cumplimiento terapéutico. No obstante el tratamiento de una infección crónica, como es actualmente la infección por VIH, requiere un cumplimiento estricto para mantener prolongadamente su eficacia.

La eficacia del tratamiento antirretroviral depende no solo de las diferencias individuales en la absorción y metabolismo de los fármacos, sino sobre todo de su correcto cumplimiento (221). Si este no se realiza de forma estricta, no se va a contener la replicación viral y por tanto aumentan considerablemente las posibilidades de aparición de cepas resistentes (222), que no solo 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 omitidas (223), facilitando la aparición de resistencias (224).y limitando la eficacia de futuras nuevas pautas de tratamiento.

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

9.2- Definición. Se define como cumplimiento terapéutico 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%, (225) para conseguir un adecuado y prolongado control de la replicación viral, ya

que niveles séricos sub-terapéuticos de los fármacos antirretrovirales permiten que el virus pueda multiplicarse y desarrollar resistencias. En adultos se ha visto que el cumplimiento de la terapia antirretroviral es frecuentemente incorrecto (226-228). En niños se ha estudiado menos este problema.

El cumplimiento adecuado del tratamiento, en pacientes VIH adultos, es alrededor del 50% (227) y aumenta al 76,7% cuando se realizaba un asesoramiento individualizado. En estudios de series pediátricas (229-230), el cumplimiento adecuado se encontró entre el 76%-81%. Esta elevada tasa de cumplimiento puede explicarse por la mayor preocupación de los padres o cuidadores sobre los niños y por el seguimiento individualizado y personalizado que se realiza con estos pacientes. Sin embargo, es difícil mantener un alto nivel de cumplimiento de forma continuada, sobre todo cuando el paciente se encuentra asintomático y aparecen efectos secundarios o intolerancias por la medicación, siendo imprescindible insistir en cada visita de seguimiento, sobre este aspecto con el niño y su familia.

9.3- Factores implicados en el cumplimiento. Muchos factores pueden influir en el cumplimiento terapéutico en el niño, cuyo tratamiento en muchas ocasiones depende de sus cuidadores y se pueden agrupar en: factores relacionados con el niño y la familia, las características del tratamiento y los cuidados sanitarios. 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 la familia (231). En cuanto a los factores dependientes del tratamiento se ha relacionado con el cumplimiento la frecuencia y número de comprimidos, 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 del equipo terapéutico y emocional, capacidad de la familia para incluir la medicación en su vida diaria, comprensión por parte de los la familia y el paciente de que la mala adherencia conduce al desarrollo de resistencias, el reconocimiento de la importancia de tomar toda la medicación, a sus horas y poder tomarla libremente delante de otras personas.

Son necesarias nuevas soluciones por parte de la industria farmacéutica, para mejorar el sabor de las soluciones, fraccionar y disminuir el tamaño de los comprimidos, para así, facilitar su ingesta.

Igualmente se requieren equipos multidisciplinarios que desarrollen programas específicos fáciles de realizar, en la práctica clínica habitual, para mejorar el cumplimiento terapéutico.

9.4- Control del cumplimiento terapéutico. Existen diferentes métodos para evaluar el cumplimiento terapéutico, pero ninguno de ellos con una fiabilidad del 100%,(232,233). Por tanto, para conseguir mayor exactitud es preferible utilizar varios (234). 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 niveles del fármaco**, aunque es uno de los métodos más fiables, tiene varios inconvenientes, como son: la variabilidad individual, posibles alteraciones en la absorción (235), 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 rutinaria (236). Se puede determinar niveles cuantitativos ó solo la presencia o ausencia de un determinado fármaco, si la vida media en plasma del medicamento es muy corta (236,237).

-**La entrevista estructurada o cuestionarios**, tiene valor cuando el paciente o la familia refiere incumplimiento, es decir tiene un alto valor predictivo aunque muy baja sensibilidad. Comparado con la monitorización con pastilleros electrónicos, en adultos, se ha comprobado el 75% de los pacientes que afirmaban haber tomado toda la medicación, habían olvidado al menos el 5% de las dosis y el 20% tenían menos de un 80% de cumplimiento (238).

- **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 halla sido suministrada ó ingerida. No obstante este método en investigación clínica ha demostrado una gran correlación con marcadores de eficacia del tratamiento como la carga viral.

- **Registro de farmacia con recuento de la medicación** no permite comprobar la ingesta y consume mucho tiempo de 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, pero que no se puede mantener continuamente. Este método ha demostrado su eficacia en niños (239).

9.5- Cumplimiento en adolescentes. En los niños, a diferencia de los adultos, un factor importante es la edad, pudiendo ser menor el cumplimiento en menores de 1 año por el rechazo o la dificultad en administrar la medicación.

En la adolescencia es cuando se producen grandes problemas por dificultades con el cumplimiento del tratamiento, aún en niños buenos cumplidores previamente. Desestructuración familiar, mal rendimiento escolar, mal-adaptación social, consumo de tóxicos, depresión y ansiedad son problemas asociados a la infección por VIH en los adolescentes que dificultan el cumplimiento del TARGA. Por otro lado, la evolución de estos pacientes y sus cambios hormonales y metabólicos hace más prevalente la aparición de toxicidad en esta etapa de la vida, por lo que algunos pacientes de forma espontánea abandonan el tratamiento.

Es deseable, simplificar lo más posible la pauta TARGA, prescribiendo regimenes con una sola toma al día para facilitar el cumplimiento (240) y hacer uso de alarmas o relojes que recuerden la toma o dispositivos de dispensación de medicación. Igualmente es preciso 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 espontáneas por parte del paciente.

9.6- Tabla IX. Resumen de las estrategias para mejorar el cumplimiento del TAR.

- **Tratamiento**
 - Optar por las pautas más sencillas
 - Escoger las formulaciones galénicas adecuadas
 - Prescribir el menor número de dosis posibles
 - Adaptar la tomas al horario del niño
 - Anticipar los efectos adversos
 - Vigilar y evitar interacciones farmacológicas

- **Actuaciones sobre el niño y la familia**
 - Informar a la familia y al niño sobre el VIH
 - Adiestrar para la administración correcta del tratamiento
 - Adaptar el tratamiento la estructura familiar
 - Analizar la experiencia familiar con antirretrovirales
 - Evaluar y elegir entre las opciones terapéuticas disponibles
 - Advertir de los posibles efectos adversos y su frecuencia
 - 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 evolución motivando el cumplimiento adecuado

9.7.- Recomendaciones:

- **En toda intervención terapéutica deben ser consideradas las estrategias para optimizar el cumplimiento del tratamiento antirretroviral. Este comité recomienda utilizar al menos dos métodos sensibles y accesibles de evaluación del cumplimiento y diseñar intervenciones específicas para mejorarlo (Nivel C),**

- **Es precisa la participación multidisciplinaria con pediatras, farmacólogos, trabajadores sociales y psicólogos, para afrontar adecuadamente el**

problema del cumplimiento de tratamiento por su extraordinaria complejidad (Nivel B).

10.- PROFILAXIS POST- EXPOSICION A VIH EN EDAD PEDIATRICA.

10.1- Introducción. 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 sexual (241). 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.

En este documento no se consideran otras situaciones de exposición como 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 (disponible en www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/asistencia/recomendaciones.htm). En la actualidad existe un documento en la misma web, donde se profundiza en la profilaxis post-exposición y que recomendamos sea consultado Resumen en Anexo III.

10.2- Situaciones de exposición.

- 1) *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.
- 2) *Accidente domiciliario con material cortante (maquinillas de afeitarse, navajas, etc.) de adulto o adolescente infectados por VIH.*
- 3) *Otros accidentes en la infancia: Contacto con fluidos o tejidos infectados, mordedura, contacto estrecho en juegos o deportes*
- 4) *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.)

- 5) *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.

10.3- 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 y XII):

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 llevan 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 (incluída diarrea) Lágrimas Sudor Vómitos Secreción nasal Espujo

Tabla XI. 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 herida 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	Riesgo alto
Recepción vaginal o anal con trauma (abuso sexual)	Riesgo alto

Tabla XII . Riesgo de la exposición	
Estado sobre infección VIH en la fuente de exposición	Riesgo de transmisión del VIH
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	Riesgo bajo

infección VIH	
Estado VIH desconocido, pero fuente conocida con factores de riesgo para infección VIH	Riesgo intermedio
Infección VIH conocida	Riesgo alto

10.4- Diagnóstico. De las posibles infecciones transmisibles de forma accidental o sexual, sin duda la infección por VIH es la que más preocupa a la persona afectada 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 (lues, herpes), en función del tipo de exposición. Los pacientes deben realizar un seguimiento con controles clínicos y analíticos al menos hasta los 3-6 meses post-exposición.

10.5- Pautas de tratamiento. La base racional 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 (242,243) y en humanos con un gran estudio retrospectivo en el que se demostró una reducción de un 81 % en la seroconversión tras exposición ocupacional (244). La situación clínica más evidente de éxito en la PPE la constituye la profilaxis de la transmisión vertical de madre a hijo. 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 estudios. No hay evidencia de que alguna pauta concreta puede tener mayor eficacia en la PPE a VIH no ocupacional. 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. La PPE debe iniciarse lo antes posible, de forma ideal en las primeras 4 horas, y siempre en las 72 horas siguientes a la exposición. 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.

10.5.1 PPE con antirretrovirales. Se recomienda iniciar tratamiento con TARV lo antes posible, preferiblemente en las primeras 6 horas y SIEMPRE antes de 72 horas. La duración del tratamiento es de 28 días. Los fármacos a prescribir deben contar con formulaciones pediátricas. No se utilizará nunca Nevirapina, por la existencia de casos de toxicidad fatal asociados al uso de este fármaco como parte de PPE (245). Si la paciente es una adolescente potencialmente embarazada no utilizará efavirenz por su potencial teratógeno.

Se recomienda triple terapia incluyendo 2 análogos de los nucleósidos/nucleótidos (ITIN/ITINt) + un inhibidor de la proteasa (IP). Las combinaciones recomendadas son:

- **Lopinavir/ritonavir + lamivudina + zidovudina, (Nivel de evidencia C)**, por la disponibilidad de formulaciones pediátricas, experiencia de utilización, potencia y disponibilidad generalizada en la mayoría de los centros.
- **Lamivudina + zidovudina + efavirenz.** Sólo en mayores de 3 años y en aquellos casos que no se pueda utilizar los IPs, **(Nivel de evidencia C)**
- **Dos AN.** En algunas circunstancias puede ser necesario modificar esta pauta por aparición de efectos adversos, rechazo de la triple terapia por parte del paciente o su tutor, o con intención de asegurar la adherencia si se prevé pobre; considerar entonces biterapia con 2 AN (preferentemente **3TC+ AZT**). **(Nivel de evidencia C)**

*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. Se informará al paciente, de forma acorde a su edad a y su tutor legal de los posibles efectos secundarios de los medicamentos indicados.

11.- COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

Los costes socioeconómicos de la infección por el VIH están comprometiendo la

capacidad de las economías en desarrollo para sostener los avances conseguidos en relación a la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR), lo cual tiene enormes repercusiones sobre los niños.

La incorporación del TARGA en la infección VIH ha supuesto una importante mejora para los pacientes tanto en niños como adultos, disminuyendo la mortalidad, evitando la progresión a sida y disminuyendo el número de nuevos casos de infección mediante la prevención de la transmisión vertical. Sin embargo, los fármacos antirretrovirales (ARV), tan eficaces en controlar la infección, tienen un elevado precio siendo el coste de los tratamientos muy elevado, lo que conlleva que, por problemas socioeconómicos, el acceso a los mismos no sea hoy posible para la mayoría de los niños afectados (246).

Uno de los problemas de los fármacos en pediatría son las formulaciones líquidas, pues, aunque su precio ha bajado de forma significativa, continúan siendo muy caras comparadas con las formulaciones para adultos.

11.1- Coste en países desarrollados. Un estudio reciente en Estados Unidos (247) ha evaluado el coste del tratamiento de pacientes infectados por el VIH adultos, el cual ha experimentado un gran aumento desde finales de los años 90 en relación con el incremento de la esperanza de vida asociada al mismo, fundamentalmente en pacientes con preservación del sistema inmunológico. El TAR supone el mayor porcentaje del presupuesto del tratamiento de estos pacientes. En el año 2004, la estimación de esperanza de vida era de 24,2 años, y el coste del tratamiento de los pacientes que iniciaban TAR con una cifra de CD4 < 350/mm³, era de 15.917 dólares al año, lo que supone un gasto total de 385.000 dólares por paciente. El porcentaje del gasto varía mucho según el estado inmunológico del paciente, incrementándose al deteriorarse éste. Así, el coste del tratamiento por mes en pacientes con CD4 >300/mm³ se calcula en 2000 dólares/mes, mientras que si el número de CD4 es <50/mm³ el coste es de 4700 dólares/mes.

En la Tablas 2 y 3 del Anexo II están expuestos los costes de los tratamientos actuales de los diferentes ARV, y el coste/día para cada uno, en niños y en adultos. Igualmente, se ha determinado el coste de algunas de las combinaciones de fármacos más usados. En un intento de encontrar un parámetro útil para conocer el precio del TAR en niños, que en cada revisión clínica se ajusta de acuerdo al peso o la superficie corporal y que va cambiado continuamente, se ha calculado el precio de la dosis por kg o m²/día de cada fármaco, según el precio venta del laboratorio (PVL) en el año 2007. De esta forma, para saber el precio del tratamiento de un niño bastaría con

sumar el precio de cada fármaco de la combinación prescrita y multiplicarlo por el peso o la superficie corporal de ese niño (248). Por término medio la mediana del coste del TARGA en nuestro país de un paciente pediátrico es de 7.500 €.

Podríamos concluir que gracias a los nuevos TAR los pacientes han aumentado tanto la esperanza como calidad de vida, y ello ha ido acompañado de un incremento paralelo del presupuesto necesario para poder tratar a los pacientes que lo precisen. Este aumento del coste del tratamiento supone un gran esfuerzo económico para los países desarrollados, pero sobre todo para los países pobres o con menos recursos, los cuales aún están muy lejos de poder proporcionar un tratamiento adecuado a las personas infectadas. Por último, la máxima rentabilidad del dinero invertido en esta infección vendría, sin ninguna duda, del éxito de la prevención de nuevas infecciones.

Es evidente que aunque la prioridad es tratar de forma individualizada de acuerdo a los datos de eficacia, toxicidad, cumplimiento, tolerancia, etc, es aconsejable considerar el aspecto económico ante dos alternativas con las mismas ventajas.

12. COINFECCION POR VIH, VHC y VHB

La coinfección por VHC o VHB en el niño infectado por el VIH supone un problema añadido en cuanto al tratamiento de los pacientes. En niños, a diferencia del adulto, las coinfecciones no son tan prevalentes y además no existe tanta experiencia en el tratamiento de las mismas, sin embargo el aumento de la supervivencia con el TAR hace que nos planteemos esta posibilidad.

12. 1- Coinfección por VIH y VHC. La coinfección por VHC o VHB en el niño infectado por el VIH supone un problema añadido en estos pacientes. En niños, a diferencia del adulto, las coinfecciones no son tan prevalentes y además no existe tanta experiencia en el tratamiento de las mismas, sin embargo el aumento de la supervivencia con el TAR hace que nos tengamos que enfrentar a esta situación.

Transmisión de la infección: La infección por VHC en el niño suele ser al igual que la infección VIH por transmisión vertical. La tasa de transmisión de VHC en madres coinfectadas por VIH/VHC es superior que en madres mono infectadas por el VHC (249), si bien el TARV en la madre durante el embarazo mejora la situación inmune y de este modo se ha disminuido la transmisión. La lactancia materna está contraindicada en los recién nacidos hijos de madres coinfectadas por el VIH, debido al riesgo de transmisión del VIH por esta vía. 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 instrumentalización (250). La realización de cesárea ha sido estudiada, y si bien para la transmisión VIH sí se ha demostrado su papel protector, en la transmisión de la hepatitis C no está bien definido este papel, y mientras algunos estudios no se demuestra beneficio de la misma ²⁵¹ otros muestran un papel protector de la misma (252-254).

Evolución de la enfermedad: Estudios realizados en población infantil monoinfectada por VHC, demuestran que la fibrosis progresa lentamente desde la primoinfección, con una mediana de desarrollar cirrosis de 28 años²⁵⁵. Durante la infancia parece existir un período de inmunotolerancia para el VHC y a partir de la adolescencia la fibrosis aumenta con más rapidez. No obstante se ha visto algunos casos de progresión a fibrosis más acelerada a edades tempranas de modo que esta heterogeneidad en la progresión hace que necesitemos conocer y analizar correctamente los pacientes pediátricos infectados desde la infancia ²⁵⁶.

En el adulto coinfectado se ha descrito que la infección VIH acelera la fibrosis. En el niño coinfectado por el VIH/VHC hay pocos estudios histopatológicos ²⁵⁷, aunque parece que la fibrosis avanzada puede producirse más precozmente que en el niño monoinfectado²⁵⁸, hasta 15,7% a los 13 años²⁵⁹.

Se han descrito en niños coinfectados serologías negativas para VHC con buena situación inmunológica (259), por tanto en el niño VIH que mantiene transaminasas elevadas se debe realizar estudio de VHC mediante PCR para descartar dicha coinfección.

Tratamiento. El objetivo del tratamiento del VHC es obtener una respuesta virológica sostenida que prevenga el daño hepático. En adultos monoinfectados por el VHC la combinación de ribavirina con interferón pegilado (Peg-IF), consigue una respuesta mantenida del 41-42% para el genotipo 1 y de hasta el 76-80% para los genotipos 2 y 3^{250,261}. En adultos coinfectados por VIH/VHC el tratamiento es prioritario debido a la importante morbimortalidad. Actualmente las tasas de respuesta virológica sostenida que eran tan sólo del 25-29% en genotipos 1 y 4 y del 40-60% en genotipos 2 y 3^{262,263}, han mejorado adoptando protocolos de tratamiento adecuados a esta población (264). Los mejores resultados se han obtenido cuando se ha incluido el tratamiento precoz de los efectos secundarios, el control de la respuesta virológica (evitando tratar innecesariamente a pacientes que no van a responder), el aumento del tiempo de tratamiento en aquellos pacientes que responden, la utilización de las dosis óptimas de Peg-IF y ribavirina (1200mg/1,73m²) y conociendo cuales son las interacciones con los antirretrovirales y evitando las interacciones con algunos de los fármacos antirretrovirales que no deben utilizarse o deben utilizarse con precaución

(265)

Experiencia de tratamiento de la infección por VHC en pediatría. El tratamiento de la hepatitis C con Peg_IF y ribavirina, en pacientes pediátricos con infectados únicamente por el VHC, ha demostrado ser efectivo y seguro. Un 70% de los pacientes con genotipo 1 tuvieron una respuesta viral sostenida y ésta se obtuvo en el 100% de los niños con genotipo 3. Los efectos secundarios fueron frecuentes: fiebre, alucinaciones, anemia, neutropenia y alteración de hormonas tiroideas, aunque no graves pudiendo completar la mayoría de pacientes el tratamiento: ²⁶⁶⁻²⁶⁷. No existen estudios de tratamiento en niños coinfectados con VIH y VHC.

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 se dispone de una nueva técnica, no cruenta: la elastografía (fibroScan) que 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 la necesidad o no de realizar tratamiento. En el caso de que éste este indicado, puede solicitarse la autorización del Peg-IF+ribavirina por uso compasivo. 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 y en función de ellos debe decidirse la duración del mismo. En la actualidad no hay evidencia para contraindicar ningún antirretroviral 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.

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. Esta situación es más común en población inmigrante. La carga viral del VHB es más elevada en pacientes coinfectados con VIH, aunque el VIH no parece acelerar el daño histológico del VHB. Tampoco la infección crónica por VHB parece modificar el curso de la infección por VIH²⁷⁰.

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 de este²⁷⁰. Si coexisten

infecciones por VHB y VHC, la infección por VHC parece ser la predominante.

Los objetivos del tratamiento del VHB son erradicar la infección, previniendo la cirrosis y el hepatocarcinoma²⁷¹. Tanto IFN- α_{2b} como lamivudina se han mostrado eficaces en el tratamiento de la infección por VHB. Hay al menos 5 fármacos antirretrovirales con actividad frente al VHB: lamivudina, emtricitabina famciclovir, adefovir y tenofovir, pudiendo estos últimos ser activos incluso frente a cepas resistentes a lamivudina o emtricitabina²⁷¹. Cuando está indicado el TARV en un paciente pediátrico coinfectado por VIH/VHB, debería considerarse el uso prioritario de lamivudina y emtricitabina y/o tenofovir en la combinación seleccionada. Si el TARV 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 DNA del VHB y de la presencia de hipertransaminemia pudiéndose administrar Peg-IF o telbivudina asociada o no a adefovir, otro fármaco que ha demostrado ser útil en el tratamiento de la hepatitis B en adultos es entecavir; también puede optarse por iniciar tratamiento antirretroviral con lamivudina ó emtricitavina y tenofovir^{273, 274}.

12.2. Recomendaciones

- **Ante un niño VIH que mantiene transaminasas elevadas debe descartarse la coinfección por virus hepatotropos (VHC y VHB) (Nivel C).**
- **Dada la mayor supervivencia del niño VIH en la actualidad con los/la TARGA es necesario tener conocimiento de la patología que los virus VHC y VHB producen en el niño VIH. Es aconsejable realizar elastografía periódica y dejar para casos seleccionados el estudio histológico por biopsia (Nivel C).**
- **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 (Nivel C).**
- **Se debe priorizar el TAR con menor toxicidad hepática (Nivel C).**
- **El tratamiento del coinfectado por VIH/VHB se basa en la utilización de TAR con lamivudina o emtricitabina y tenofovir (Nivel B)**
- **Se ha descrito mayor progresión con mayor daño hepático en esta población coinfectada por VIH/VHC que en el niño mono infectado por VHC (Nivel C).**
- **No hay experiencia de eficacia ni seguridad del tratamiento para VHC en niños coinfectados pero si se decide realizar el tratamiento se hará con Peg-IF y ribavirina (Nivel C)**

13.- PERSPECTIVAS FUTURAS DEL TRATAMIENTO ARV

13.1- Nuevos antirretrovirales. A pesar del elevado número de antirretrovirales aprobados para el tratamiento de la infección por el VIH en el niño, todavía existe la necesidad de nuevos fármacos que mejoren la administración y dosificación, que tengan menos efectos secundarios y sean activos frente a las cepas resistentes. Existen varios antirretrovirales todavía no aprobados para niños pero que se encuentran en fases avanzadas de investigación.

Dentro de los NN se ha desarrollado la etravirina (TMC-125), que en adultos ha demostrado alta eficacia en pacientes sin TARV previo y debido a su alta barrera genética también actividad frente a pacientes con resistencia a los NN clásicos (efavirenz y nevirapina)(275). Dentro de los IP el darunavir (TMC-114) ha sido aprobado recientemente en nuestro país con indicación para adultos. Combinado con ritonavir aporta como ventaja principal su potente actividad en pacientes con tratamiento antirretroviral previo(276) e incluso en pacientes con varias mutaciones primarias a los IP(277). Está en marcha un ensayo fase II para evaluar la farmacocinética, seguridad y actividad antiviral del darunavir en combinación con ritonavir en niños con infección por el VIH con tratamiento antirretroviral previo. También está en estudio en niños la asociación de la etravirina con darunavir pues en adultos ha demostrado importante actividad en pacientes con enfermedad avanzada y fracaso virológico e inmunológico(278).

Dos nuevos fármacos, que además pertenecen a dos nuevas familias, han presentado recientemente resultados muy importantes en adultos(279). El primero es el raltegravir, que pertenece a los inhibidores de la integrasa. En un ensayo fase III el raltegravir ha demostrado una alta eficacia en pacientes con resistencia al menos a un fármaco de cada una de las tres familias de antirretrovirales orales (280). El segundo es el maraviroc, que pertenece a los inhibidores del correceptor CCR5 y ya ha sido aprobado por la FDA. El maraviroc, en un reciente ensayo IIb/III ha demostrado eficacia significativa en pacientes con tratamiento antirretroviral previo (281).

13.2. Citoquinas: Interleuquina 2. Existe un subgrupo de pacientes con infección por el VIH que a pesar del tratamiento antirretroviral correcto que consigue un control de la replicación viral mantiene sin embargo un número y porcentaje de CD4 bajo. En varios ensayos clínicos en adultos se ha demostrado que la IL-2 administrada de forma intermitente por vía subcutánea en combinación con la terapia antirretroviral aumenta

de manera importante el número de linfocitos CD4(282). En niños el primer ensayo con IL-2 se realizó por vía intravenosa y los resultados fueron limitados por el alto porcentaje de niños que tuvo que interrumpir el tratamiento por los efectos secundarios, fundamentalmente fiebre y vómitos(283). Recientemente se ha publicado el resultado del primer estudio con IL-2 en niños por vía subcutánea intermitente. Pahwa(284) demuestra que en niños el tratamiento con IL-2 asociado a la terapia antirretroviral aumenta el número de CD4 significativamente. Las limitaciones más importantes son que se trata de un ensayo con pocos niños y que aunque sin episodios de toxicidad grave, existe un alto porcentaje de niños con efectos secundarios significativos a pesar de que la vía de administración sea subcutánea.

13.3- Vacunas. El desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH es una de las grandes asignaturas pendientes de la investigación sobre el SIDA (285). Existen dos estrategias vacunales: la vacunación preventiva, cuyo objetivo es evitar la infección en pacientes expuestos y la vacunación terapéutica, que intenta en los pacientes ya infectados potenciar la respuesta inmune frente al VIH con el fin de que dicha respuesta controle su replicación. En la actualidad ninguna de las dos estrategias ha demostrado eficacia significativa en los distintos ensayos clínicos realizados por lo que estamos lejos de tener una vacuna eficaz frente al VIH. Sin embargo, hay múltiples proyectos en marcha.

- *Vacunas preventivas:* Su investigación y utilización en los neonatos sería fundamental para disminuir la transmisión vertical a través de la lactancia materna, especialmente en los países en vías de desarrollo (286). La vacuna más desarrollada en niños es la vacuna ALVAC que utiliza un virus canarypox modificado que expresa varias proteínas del VIH. Aunque los resultados muestran cierta respuesta inmune, en general la respuesta es modesta e insuficiente (287).
- *Vacunas terapéuticas.* Los resultados han sido bastante limitados en los estudios realizados en adultos puesto que no se ha observado un beneficio virológico o inmunológico claro. En niños, en el trabajo publicado por Essajee (288) los resultados también han sido descorazonadores.

14.- PASO A LA CONSULTA DE ADULTOS

14.1. Introducción. La adolescencia es el periodo comprendido entre la infancia y la edad adulta. Los límites de este periodo no quedan claros habitualmente, existiendo diferentes enfoques teóricos y prácticos. Para la OMS, la edad adolescente discurre entre los 12 y los 21 años. Por otro lado, en EEUU el rango típicamente empleado es

de 13 a 24 años. En España, la adolescencia termina “legalmente” a los 18 años, momento en el que el individuo adquiere autonomía oficial.

El gran cambio observado en la supervivencia de los niños infectados por VIH en los últimos 10-15 años ha provocado que las Unidades pediátricas tengan un porcentaje importante de pacientes con edades comprendidas entre los 10 y 18 años (127).

El paso de un adolescente con cualquier enfermedad crónica (cardiopatías, fibrosis quística, diabéticos, infección por VIH, etc) a la unidad de adultos correspondiente es habitualmente un camino complicado (289,290). En éste paso se ven implicados tanto factores médicos como emocionales, sociales y educativos (291). En el caso del adolescente infectado por VIH, esta dependencia es normalmente significativa, ya que suelen ser pacientes seguidos por la Unidad pediátrica desde los primeros meses o años de vida. Ello condiciona un vínculo afectivo y una dependencia médica del niño y sus cuidadores bastante arraigados.

14.2. Acciones dirigidas a los problemas específicos de los adolescentes con infección VIH. Actualmente, gran parte de nuestro trabajo debe ir dedicado a los problemas más críticos de este periodo vital relacionados con su infección, como: 1) La mejora del cumplimiento del tratamiento; 2) El control médico y psicológico de los efectos adversos, incluidos los que afectan al aspecto corporal; 3) Los problemas propios de la pubertad; 4) La información progresiva del status de infección por VIH y las connotaciones a cerca de la confidencialidad (292); 5) La información de las formas de contagio de su infección, íntimamente ligado a la educación sexual; y 6) El paso progresivo a la Unidad de Adultos correspondiente.

Todas estas acciones adquieren un mayor o menor protagonismo dependiendo de las características particulares de cada paciente adolescente y de la edad en cada momento concreto. Así, en la Tabla XIV, mostrada a continuación pueden diferenciarse hasta tres etapas cronológicas diferentes y sus actividades prioritarias.

Tabla XIV. Etapas de la adolescencia y su relación con la infección por VIH.

1. Primera etapa (11-14 años)

- Información progresiva y discusión sobre:
 - Status de la infección VIH (puede comenzarse antes)
 - Formas de contagio
 - Pubertad y desarrollo sexual

- Cumplimiento terapéutico: discutir formas de mejora, incluyendo posibles cambios en el tratamiento antirretroviral

2. Segunda etapa (13-15 años)

- Profundizar en formas de transmisión, educación sexual, métodos barrera
- Incrementar la responsabilidad en el cumplimiento terapéutico y en el resto de facetas de su enfermedad (visitas, analíticas...)
- Discutir planes de futuro: estudios, trabajo, relación con los cuidadores
- Cumplimiento terapéutico: discutir formas de mejora, incluyendo posibles cambios en el tratamiento antirretroviral

3. Tercera etapa (>15 años)

- Revisión continuada de formas de transmisión, educación sexual, métodos barrera...
- Inicio del paso integrado a Unidad de Adultos
- Discutir planes de futuro: estudios, trabajo, relación con los cuidadores
- Cumplimiento terapéutico: discutir formas de mejora, incluyendo posibles cambios en el tratamiento antirretroviral

14.3. Paso a la Unidad de Adultos: momento, personal sanitario involucrado y traspaso de información.

La atención sanitaria de los niños por las Unidades de Pediatría termina oficialmente a los 14 años en todas las Comunidades Autónomas, por lo que la etapa tardía de la adolescencia debería ser atendida teóricamente por la Unidad de Adultos correspondiente.

La edad recomendable del paso a adultos no está establecida, ni legal ni médicamente, siendo variable de unos Centros a otros, aunque nunca debe ser antes de los 14 años. Idealmente, la preparación "psicológica" de este paso debe comenarse ya a los 13-14 años, siendo recomendable un paso de forma muy gradual, siguiendo un programa ya prefijado. El paso definitivo, que de forma flexible será entre los 14 y 18 años, se realizará tras varias visitas médicas en las que estén presentes tanto integrantes de la Unidad pediátrica como el médico o los médicos que vayan a seguirle en el futuro (3).

Globalmente, en todo este proceso debe estar involucrado el personal médico y de enfermería de ambas Unidades, así como psicólogos y trabajadores sociales (293-295). Idealmente, se podría crear un *Grupo o Unidad especializada de Adolescentes infectados por VIH* en el Centro, que integrará de forma estable a todos estos miembros.

Dado el historial médico habitualmente tan extenso de estos pacientes, es

imprescindible la realización de un informe clínico completo, en el que no debe faltar ninguno de los datos contenidos en la Tabla XV.

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

- Datos demográficos
- Antecedentes materno-obstétricos:
 - Historia médica y estado actual de los progenitores, y definición de los cuidadores actuales
 - Forma de contagio
- Fecha de diagnóstico
- Resumen de la historia médica: infecciones habituales de la infancia, ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas
- Otras enfermedades concomitantes (ej: drepanocitosis, celiacía,...)
- Otras coinfecciones (hepatitis C, ...)
- Mantoux
- Alergias conocidas
- Historial de vacunaciones
- Exploración completa reciente, incluyendo medidas antropométricas, estadio Tanner, etc
- En niñas: menarquia
- Datos relacionados con la infección VIH más específicos:
 - Categoría histórica y actual
 - Infecciones oportunistas
 - Carga viral y subpoblaciones linfocitarias: cifras actuales y las más relevantes, incluyendo pre-tratamiento. Nadir CD4.
 - Historial de todas 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,...), cifras destacables y últimas de lípidos, glucosa, series hematológicas, transaminasas.
 - Otros tratamientos recibidos (cotrimoxazol, inmunoglobulina endovenosa inespecífica,)
 - Revisiones por otras especialidades si procede (ej: endocrinología,

cardiología,...)

- Datos psico-sociales:
 - 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

15.- Recomendaciones.

- **Antes del paso definitivo a la Unidad de Adultos, es prioritario que el paciente esté completa y correctamente informado de su estado de infección por VIH (y de otras coinfecciones si las hubiera) y de las distintas formas de contagio, haciendo mayor hincapié en la información sobre prevención de la transmisión por vía sexual (Nivel C).**
- **Se deberían disponer de Unidades multidisciplinares de Adolescentes infectados por VIH, debiendo formar parte de la misma de forma estable miembros de las Unidades de Pediatría, de Adultos, Asistentes Sociales, Psicólogos, Farmacéuticos, Enfermería (Nivel C).**

PARTE II: EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

1.- INTRODUCCIÓN

La generalización del TAR ha tenido un enorme impacto en la población infantil infectada por VIH en nuestro medio, disminuyendo drásticamente la morbimortalidad asociada a dicha infección. Asimismo, el importante número de pacientes tratados y la experiencia de más de una década nos permiten definir, cada vez con mayor exactitud los riesgos derivados de la utilización de los fármacos que forman el TARGA. La toxicidad puede ser aguda, desde una leve intolerancia gástrica de fácil manejo hasta una reacción alérgica grave con compromiso vital. La toxicidad crónica supone un capítulo especial y justifica esta segunda parte monográfica dedicada a los efectos adversos en la actual edición de las presentes recomendaciones. La toxicidad metabólica incluye importantes cambios físicos con alteración de la distribución grasa, que puede llegar a afectar en alguna de sus formas hasta una tercera parte de los

pacientes tratados¹⁰⁹, y pueden llegar a ser tan importantes que dificulten la vida de relación de nuestros adolescentes, comprometiendo seriamente la adherencia al tratamiento. El riesgo vascular teórico que comportan las alteraciones crónicas en el perfil lipídico se ha confirmado con medidas objetivas tales como la demostración del aumento del grosor de la capa íntima de la carótida en niños tratados con TARGA²⁹⁶. Se describen alteraciones hormonales, alteraciones en el metabolismo hidrogenocarbonato –menos frecuentes en niños que en adultos- y alteraciones en el metabolismo óseo, que deben ser objeto de especial vigilancia por tratarse de organismos en crecimiento; estas alteraciones pueden deberse al TARGA, a la infección por VIH o a la interrelación entre ambas circunstancias. La toxicidad mitocondrial, mecanismo de máxima importancia en la fisiopatología de las alteraciones metabólicas, tiene su expresión extrema en la acidosis láctica, cuadro muy infrecuente pero con elevada mortalidad.

Los FAR más recientemente desarrollados, tanto de las familias *clásicas* como los AN ABC o TDF o el IP ATV, como de las nuevas familias como los inhibidores de la entrada o los inhibidores de la integrasa parecen tener perfiles metabólicos más seguros.

Las siguientes recomendaciones deben servir para diagnosticar precozmente los efectos adversos metabólicos observados en el tratamiento de la infección por VIH con TARGA y proporcionar las herramientas adecuadas para su corrección. En este sentido se han utilizado diferentes estrategias como suspensión temporal o definitiva de un AR, sustitución de fármacos antirretrovirales, utilización de medicación coadyuvante, o modificación de hábitos de vida²⁹⁷. La cirugía reparadora sirve para paliar el impacto de las alteraciones morfológicas, con excelentes resultados en los adultos²⁹⁸. No debemos olvidar los aspectos psicológicos tan importantes en niños adolescentes por ello, debemos utilizar métodos adecuados para medir el impacto psicológico y mecanismos para aliviarlo. Todo lo anterior justifica que la terapia de inicio en el paciente *naïve* debe siempre considerar la utilización de fármacos con mejor perfil de seguridad.

Por último las guías también deben darnos los instrumentos necesarios para recoger los datos de toxicidad para elaborar futuras estrategias más seguras.

2.- TOXICIDAD A CORTO PLAZO

Los efectos tóxicos potencialmente graves que requieren diagnóstico y tratamiento precoz son poco frecuentes. La mayoría de los 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, es difícil identificar el agente causal. Por otro lado, existen escasos datos en la literatura del manejo de los efectos tóxicos menores ya que cada paciente responde de distinta manera.

Recomendación:

- **Ante la presencia de una de estas complicaciones, debemos asegurarnos del fármaco responsable, a veces hay que retirarlo y reintroducirlo progresivamente. (Nivel de evidencia C).**

Abacavir (ABC)

1. Síndrome de Hipersensibilidad (SHA)

Síndrome clínico multiorgánico, que puede ser fatal, caracterizado por dos o más de los siguientes signos o síntomas: 1. Fiebre, 2. Exantema, 3. Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), 4. Síntomas Constitucionales (malestar, fatiga) y 5. Síntomas Respiratorios (disnea, tos o faringitis)^{3,299} Esta sintomatología típicamente empeora con la continuación del tratamiento y mejora con la supresión del fármaco. Su incidencia se estima en el 5% tanto en niños como en adultos. En los niños son especialmente frecuentes el exantema y las alteraciones gastrointestinales como manifestaciones del SHA (81% y 70% respectivamente), lo cual puede contribuir a retrasar el diagnóstico de SHA. Los síntomas aparecen normalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, aunque pueden hacerlo en cualquier momento desde el inicio del mismo. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con ABC en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar). El síntoma aislado de un SHA más frecuente fue la erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de SHA. El diagnóstico de SHA implica la suspensión definitiva del fármaco³⁰⁰. La reintroducción del ABC tras una reacción de hipersensibilidad conduce a una recurrencia de la sintomatología que habitualmente es más grave y más precoz que en la presentación inicial, con riesgo vital. Se ha

confirmado que la presencia del alelo HLA-B*5701 se asocia a un riesgo elevado de hipersensibilidad al fármaco³⁰¹. En este sentido, se recomienda la genotipación sistemática del HLA-B*5701, debido a su alto valor predictivo negativo (100%) en aquellos niños a los que se vaya a administrar el fármaco³⁰². Esta genotipación puede mejorar el manejo clínico de la hipersensibilidad, pero nunca debe de sustituir la vigilancia clínica. Por otro lado, la prueba de cribaje no tiene ningún valor predictivo para otras reacciones adversas o para otras toxicidades de antirretrovirales ni debe ser utilizada retrospectivamente para confirmar reacciones adversas al ABC.

Recomendaciones:

- **Realizar estrecha vigilancia de los pacientes que inician tratamiento con ABC, especialmente durante los dos primeros meses desde el inicio, programándose una consulta cada dos semanas. (Nivel de evidencia B)**
 - **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 C)**
 - **Si se ha diagnosticado SHA no debe reintroducirse nunca. (Nivel de evidencia A)**
 - **Se recomienda la genotipación sistemática del HLA-B*5701, y no administrar ABC en su presencia. (Nivel de evidencia B). Es muy importante, por tanto, informar adecuadamente a los pacientes sobre estas posibles reacciones de hipersensibilidad, y mantener una estrecha vigilancia médica.**
2. Otras reacciones adversas que no suelen limitar el uso del fármaco: Anorexia, cefaleas, náuseas, vómitos, diarrea, exantemas (sin síntomas sistémicos) y en muy raras ocasiones: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica²⁹⁹

Didanosina (ddl)

1. *Pancreatitis*. Se ha comunicado la aparición de pancreatitis de diversa gravedad, a veces fatal, con la administración de ddl sólo o en combinación con otros antirretrovirales³⁰³, sobre todo en pacientes adultos (<1%) y parece que es dosis-dependiente.

2. *Neuropatía Periférica Tóxica*: Generalmente caracterizada por entumecimiento distal simétrico bilateral, hormigueo y dolor en los pies y con menor frecuencia en las manos³⁰⁴. En tales situaciones se deberá cambiar a regímenes alternativos.
3. *Cambios Retinianos o del Nervio Óptico*: Se han comunicado casos de despigmentación retiniana periférica asintomática en < 5% de los niños que reciben ddl, sobretodo a dosis superiores a las recomendadas; esta lesión no se asocia a pérdida de visión y es reversible con la supresión del fármaco³⁰⁵.
4. *Diarreas*, probablemente relacionadas con el tamponado/antiácidos^{3,299}
5. Otras reacciones adversas menores y menos frecuentes comunicadas en estudios realizados en adultos: cefaleas, diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal erupción cutánea, anomalías de laboratorio: aumento de la lipasa, ALT , AST, ácido úrico, bilirrubina. neutropenia , anemia y trombocitopenia. En niños se ha observado una mayor hematotoxicidad con la combinación con ZDV en relación a la monoterapia^{3,299}.

Recomendaciones:

- **El ddl debe de ser suspendido en caso de sospecha de pancreatitis y retirado definitivamente en caso de pancreatitis confirmada. (Nivel de evidencia B)**
- **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)**
- **En niños en tratamiento con ddl, se valorará la realización periódica de exámenes retinianos bajo dilatación (cada 6 meses), o si se produce un cambio en la visión. (Nivel de evidencia C)**

Emtricitabina (FTC)

Este fármaco es, en general, muy bien tolerado y carece de efectos tóxicos graves³⁰⁶. Los efectos adversos comunicados, suelen ser leves o moderados y no suelen requerir la suspensión de la medicación. Destacan: *Cefalea, diarrea, náuseas y exantema*^{3,299}

Lamivudina (3TC)

En general muy bien tolerado. Los efectos adversos graves comunicados han sido: *pancreatitis y neuropatía periférica*¹⁰⁵; efectos adversos menores que

habitualmente no requieren suspender el tratamiento: *cefalea, alopecia, náuseas e hipertransaminasemia asintomática*^{3,299}

Estavudina (d4T)

En general muy tolerada en los niños.

1. *Neuropatía periférica*. Menos frecuente en niños que en adultos^{3,299,104,307}
2. *Pancreatitis*: Poco frecuente en niños. Se han comunicado en el 1% de los pacientes adultos^{3,299,104,307}
3. *Hipertransaminasemia asintomática*: Poco frecuente en niños.^{3,299}

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)

1. *Toxicidad Renal*. TDF se elimina principalmente por el riñón y se ha descrito nefrotoxicidad. En adultos se han comunicado casos de fracaso renal agudo, aumento de la creatinina sérica, BUN, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y calciuria, junto con disminución del fosfato sérico y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)³⁰⁸. Estos efectos parecen ser poco relevantes desde el punto de vista clínico en la edad pediátrica³⁰⁹.
2. *Sintomatología Gastrointestinal*: Diarreas, vómitos, náuseas. El 1% de los pacientes abandonan el fármaco debido a estos efectos.²⁹⁹

Recomendación:

- **Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con TDF y monitorizar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses. (Nivel de evidencia C)**

Zidovudina (ZDV)

1. *Toxicidad Hematológica*. Anemia, neutropenia y leucopenia, son los efectos adversos más frecuentes asociados a la ZDV. Está inversamente relacionados con el recuento de CD4+ al inicio de la terapia y directamente relacionados con la dosis y duración del tratamiento. Suelen ocurrir entre las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento. Esta toxicidad, si es grave, requiere la retirada de la medicación

103

2. *Cefaleas y náuseas*.^{3,299}

Recomendaciones:

- **En caso de anemia grave, retirar ZDV. (Nivel de evidencia B)**
- **En caso de anemia leve-moderada, puede probarse utilizar dosis menores de ZDV; siempre con estrecha vigilancia hematológica (Nivel de evidencia C)**

Efavirenz (EFV)

1. *Alteraciones del SNC.* Aunque más frecuente en los adultos, en quienes la incidencia se acerca al 50% ³¹⁰, también se han descritos en los niños con una incidencia del 14% ³¹¹ y parece estar relacionado con el polimorfismo CYP2B6-G516T³¹². Estas alteraciones consisten principalmente en cuadro confusional, alucinaciones, alteraciones en el sueño³¹⁰. Los síntomas ocurren típicamente en los primeros días del inicio y raramente requieren interrumpir la administración del fármaco.
2. *Exantema.* Es el efecto tóxico más frecuente en la edad pediátrica, con incidencia cercana al 40%; típicamente comienza a las dos semanas del inicio del tratamiento y suele ser de tipo maculo-popular, pruriginoso y de poca intensidad por lo que no suele requerir la supresión del tratamiento¹⁷. En raras ocasiones se ha comunicado un típico Síndrome de Steven-Johnson.
3. *Diarrea, náuseas e hipertransaminasemia.* ^{3,2992.}

Recomendación:

- **Se aconseja administrar el EFV por la noche. (Nivel de evidencia B)**

Nevirapina (NVP)

1. *Síndrome de Hipersensibilidad.* Consistente en fiebre, mialgia, artralgia, síntomas constitucionales, linfadenopatías, y afectación visceral (hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal con o sin exantema. Este síndrome ocurre precozmente al inicio de la terapia y es inusual a partir de la 8ª semana del inicio del tratamiento ^{3,299,313}
2. *Exantema Cutáneo.* En ensayos clínicos iniciales, la incidencia fue del 24% de los niños infectados ²⁰, pero posteriormente se comprobó que, cuando se administra NVP a dosis bajas durante 2 semanas, la incidencia de exantema disminuye al 6% ¹³², siendo grave en 1,5% de los casos. Este exantema típicamente se presenta en

los primeros 28 días de tratamiento y sólo en raros casos ha progresado a síndrome de Steven-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica^{3,299}

3. *Granulocitopenia*. Descrito en el 16% de los niños, es el segundo efecto secundario descrito con la NVP en niños³¹⁵
4. *Toxicidad Hepática*^{313,316}. El espectro abarca desde *hipertransaminasemia asintomática*, que suele ocurrir precozmente durante el tratamiento, hasta *hepatitis grave* por hipersensibilidad, que suele ocurrir durante las primeras 12 semanas después del inicio de la terapia ARV. Esta hepatopatía puede evolucionar a hepatitis colestática, necrosis hepática y fracaso hepático pudiendo ser mortal. La presentación suele ser con pródromos inespecíficos y evolucionar a fallo hepático fulminante. Se aconseja monitorizar la función hepática durante las 6 primeras semanas del tratamiento. Sin embargo, el riesgo de que aparezca cualquier acontecimiento hepático sigue presente después de este periodo y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes.

Recomendaciones:

- **Una vez diagnosticado el Síndrome de Hipersensibilidad, se debe de interrumpir NVP permanentemente. (Nivel de evidencia B)**
- **Se recomienda monitorización 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 B)**

Fosamprenavir (FPV)

1. *Erupción / reacciones cutáneas*: Pueden aparecer erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulares, con o sin prurito. La erupción cutánea leve se producen con una frecuencia aproximada de 19%, generalmente, se resuelve espontáneamente sin necesidad de suspender el tratamiento. La aparición de erupción grave o de riesgo para la vida, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, es rara, notificándose en menos del 1 % de los pacientes³¹⁷.
2. *Síntomas gastrointestinales*: náuseas, vómitos, diarreas^{3,299}
3. *Cefaleas, Parestesia periorales*^{3,299}

Recomendación:

- **En los casos de erupción grave o de intensidad leve a moderada asociada a signos sistémicos o mucosos, deberá suspenderse definitivamente la administración de FPV. (Nivel de evidencia C)**

Indinavir (IDV)

1. *Nefrolitiasis*. En el 29% de los niños ³¹⁸. Más frecuente en niños que en los adultos.
2. *Nefritis Intersticial y hematuria* ³¹⁹
3. *Hiperbilirrubinemia indirecta asintomática*. Frecuentemente observada después de una semana de tratamiento ²⁹⁹

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ^{3,299,320}

1. *Diarrea*: Es la complicación más frecuente, generalmente leve a moderada. A veces cede con la reintroducción progresiva del fármaco.
2. *Pancreatitis*.
3. *Trastornos electrolíticos*
4. *Prolongación intervalo PR*.

Recomendación:

- **En caso de diarrea se aconseja retirada temporal (varios días) y reintroducción progresiva (Nivel de evidencia C)**

Nelfinavir (NFV) ^{3,299}

Generalmente muy bien tolerado. Recientemente retirado del mercado por defecto en la fabricación (exceso de mesilato de etilo o ácido metanosulfónico, [AMS]); agente mutagénico y potencialmente cancerígeno), ha sido nuevamente reintroducido. Los efectos tóxicos incluyen: *diarrea* secretora mediante un proceso dependiente del calcio, *dolor abdominal*, *flatulencia* y *exantema*.

Saquinavir (SQV)

En general es bien tolerado; se han descrito alteraciones gastrointestinales de poca intensidad (diarreas, náuseas, dolor abdominal) y elevaciones reversibles de: transaminasas, colesterol, triglicéridos, amilasa y bilirrubina ^{3,299,321}

Enfuvirtide (T-20)

1. *Reacciones locales (RLIs)* son las reacciones adversas más frecuentes y ocurren en el 98% de los pacientes, aunque sólo en el 3% de ellos se requiere la retirada del fármaco^{3,299,322,323}. La inmensa mayoría de las RLIs ocurren en la primera semana de tratamiento, y se asocian con dolor o molestias de carácter leve/moderado en el lugar de inyección, que no suelen limitar las actividades habituales. Las infecciones en el lugar de inyección (incluidos los abscesos y la celulitis) afectan al 1,5% de los pacientes. Los síntomas incluyen dolor, induración, eritema, nódulos, prurito y equimosis. La infección local ocurre sólo en el 1% de los pacientes.
2. *Reacciones de Hipersensibilidad graves:* Son raras y los síntomas incluyen: exantema, fiebre, náuseas y vómitos, hipotensión e hipertransaminasemia. Dificultad respiratoria, glomerulonefritis, con hematuria y síndrome de Guillain-Barré.

Recomendaciones:

- **Se aconseja rotar el sitio de la inyección. (Nivel de evidencia B)**
- **En caso de hipersensibilidad grave interrumpir y no reintroducir la medicación. (Nivel de evidencia C)**

En la tabla I vienen recogidos los efectos tóxicos a corto plazo de los FARV

Tabla I.

Fármacos	Efectos Tóxicos Precoces
ABC	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Hipersensibilidad al ABC (SHA)* • Náuseas y Vómitos
Ddl	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis* • Neuropatía Sensorial Periférica* • Diarreas • Nefrotoxicidad.
FTC	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleas • Diarreas • Náuseas • Exantema
3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis* • Neuropatía Periférica • Cefaleas

D4T	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía Periférica • Pancreatitis*. • Hipertransaminasemia asintomática.
TDF	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad Renal
ZDV	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia.* • Neutropenia • Fatiga, cefaleas.
NVP	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Hipersensibilidad* • Exantema Cutáneos* • Granulocitopenia. • Toxicidad hepática*
EFV	<ul style="list-style-type: none"> • Exantemas Cutáneos* • Alteraciones del SNC: Alteraciones en el sueño, alucinaciones • Diarreas. • Náuseas. • Hipertransaminasemia. • Contraindicado durante primer trimestre embarazo.
IDV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefrolitiasis* ▪ Nefritis Intersticial ▪ Hiperbilirrubinemia Indirecta Asintomática.
LPV/RTV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrea ▪ Pancreatitis. ▪ Prolongación Intervalo PR
NFV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrea secretora. ▪ Dolor Abdominal. ▪ Flatulencia ▪ Exantema
RTV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacciones alérgicas: Urticaria, y erupciones moderadas de la piel, broncoespasmo y angioedema. ▪ Neutropenias, anemia e hipereosinofilia ▪ Alteraciones del gusto, parestesias peribucales y periférica, cefaleas. ▪ Dolor abdominal, náuseas, diarrea y vómitos.

SQV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarreas, Nauseas, Dolor abdominal. ▪ Hipetransaminemia, hipercolesterolemia, hipertrigliciremia, hiperbilirrubinemia e hiperamilasemia. ▪ Hipersensibilidad.
FPV	<ul style="list-style-type: none"> • Erupciones/Reacciones Cutáneas • Síntomas gastrointestinales. • Parestesias Periorales • Cefaleas. • Hipertransaminasemia, aumento de la lipasa, triglicéridos y colesterol total.
T20	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el lugar de la Inyección (RLIs)*: Dolor / molestias, Eritema, Induración, Nódulos y quistes, Prurito, Equimosis.

(*) Potencialmente graves y/o requieren la retirada del fármaco.

3. CAMBIOS EN LA DISTRIBUCION DE LA GRASA CORPORAL.

El síndrome de LD asociado a la infección por VIH, se caracteriza por redistribución del tejido adiposo, hiperlipemia y resistencia a la insulina, siendo uno de los factores implicados la terapia antirretroviral. Actualmente no existe una medida de diagnóstico estandarizada ni existe un consenso en cuanto a la definición de síndrome de lipodistrofia.

3.1 SINDROMES CLINICOS

Los cambios en la distribución de la grasa corporal se describen en niños con una frecuencia variable, probablemente debido a la gran variabilidad en los métodos de valoración clínica. Al igual que en adultos, se proponen 3 síndromes clínicos de alteración de la distribución grasa en niños³²⁴: *Lipoatrofia*. Pérdida de grasa en el tejido celular subcutáneo que se evidencia en la cara con un pronunciamiento de los pómulos y pérdida de la bola de Bichat; en los glúteos los cuales se muestran aplanados (síndrome de las nalgas tristes) y en los miembros, con adelgazamiento y venas pronunciadas. *Lipohipertrofia*: acúmulo de grasa intraabdominal visceral y subcutánea . También se incluye en este grupo el acúmulo de grasa cervical y los

lipomas únicos o múltiples. *Síndrome mixto*: Une los dos anteriores.

La frecuencia con la que aparece en pediatría el síndrome de redistribución grasa varía del 18-33% y los estudios longitudinales han demostrado que una vez que se establece no suele progresar y suele permanecer estable en la mayoría de niños^{109,325-327}. La dificultad de diagnóstico en la población pediátrica estriba, en que en los niños coexisten alteraciones dinámicas de la composición corporal que forman parte del propio desarrollo, y que tiene su máxima expresión en la adolescencia. La variabilidad en la frecuencia responde además al método utilizado para la valoración, incluso se han observado cambios detectables con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) previos a la aparición de signos clínicos³²⁸.

3.2 PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Los métodos más usados en la práctica clínica habitual, para el estudio en el paciente VIH son¹²⁸: La valoración subjetiva, las medidas antropométricas, la Impedancia bioeléctrica (BIA), la densitometría de Rx de doble fotón dual (DXA) y las técnicas de determinación de la grasa regional (TAC, RNM, ECO)

1.- Valoración subjetiva y objetiva: Es un método que puede ser considerado poco riguroso, (En muchas ocasiones puede ser la primera información que recibamos, tanto por parte del niño como de la familia de que se están produciendo cambios corporales, especialmente cuando el observador es el mismo, en este caso tanto el propio niño o adolescente como los padres o tutores del menor y el pediatra responsable, y sobretodo cuando se realiza una valoración repetida cada vez que se produce la visita. En cualquier caso se recomienda recogerlo en la historia clínica cada 6-12 meses.

2.- Medidas antropométricas: Actualmente se estima que los marcadores antropométricos bien estandarizados son fiables, sobretodo si se determinan por el mismo observador, pero requieren una estandarización de las medidas de la población sana de control. Los marcadores más útiles y de los que disponemos de una medida estándar de controles sanos son: percentil de Peso, talla y de perímetro cefálico y de peso/ talla. Score Z de peso, talla, perímetro cefálico, circunferencia abdominal y pliegue tricípital e IMC.

3.- Impedancia Bioeléctrica (BIA): Se denomina bioimpedancia a la oposición que ejerce un conductor, en nuestro caso el organismo, al paso de la corriente eléctrica. La conductividad del organismo para la corriente depende de su contenido en agua y electrolitos, por lo que la conductividad de la masa libre de grasa (MLG) será mayor que la de la masa grasa (MG); la impedancia depende de la frecuencia de dicha corriente. Existen ecuaciones predictivas para patología VIH tanto para equipos

monofrecuencia que estiman masa celular activa y masa grasa, como para equipos multifrecuencia que estiman agua intracelular y agua corporal total y agua extracelular. Es una técnica no utilizada de rutina,

4.- Densitometría de Rx de Doble Fotón Dual: DXA. Estudia la composición corporal desde un punto de vista de tres compartimentos: MG, masa ósea (MO) y el llamado componente tisular blando delgado en la literatura, sinónimo de MLG, compuesto de agua, proteínas, glucógeno y minerales de los tejidos no grasos. Proporciona medidas de estos componentes a través de un barrido del cuerpo entero realizado con una alta precisión y breve tiempo de exploración, aunque la DXA no hace tres mediciones independientes de MG, MO y MLG, sino que los compartimentos graso y libre de grasa son estimados a partir de relaciones matemáticas. DXA es una técnica tanto de referencia como de uso clínico que permite cuantificar Masa Grasa, Masa Muscular y hueso a nivel de cuerpo entero y la distribución segmentaria de la misma. Es la única técnica que permite analizar el contenido de grasa en el tejido no graso. En los pacientes infectados por VIH permite realizar estudio de composición corporal, servir de referencia para el análisis con otras técnicas como BIA o antropometría y analizar los cambios de composición como respuesta a diversos tratamientos. Su limitación se debe a que no discrimina entre contenido graso visceral y subcutáneo y no puede sustituir a las técnicas de imagen para el estudio de lipodistrofia. Sin embargo es muy útil si se utiliza secuencialmente (una vez cada 2 años), para valorar cambios en la composición corporal del paciente, incluida la masa ósea.

5.- Técnicas de determinación de la grasa regional: TAC, RNM y ECO

- TAC: Desde principio de los 80 la tomografía axial computerizada (TAC) ha sido utilizada para la cuantificación de la grasa abdominal con notable valor predictivo del tejido adiposo total. Para cuantificar los componentes de la grasa abdominal se utiliza un solo corte a nivel de L4-L5, que corresponde aproximadamente a nivel del ombligo. Numerosos estudios han demostrado que este único corte tiene alta correlación con cortes múltiples y con mucha menor radiación y tiempo. Se ha utilizado en otros segmentos como por ejemplo muslos en cortes cuidadosamente seleccionados. Es, sin embargo, un método caro, expone a los pacientes a radiación y precisa personal especializado y por tanto, no se utiliza de rutina.

- RNM La resonancia nuclear magnética (RNM) aunque no utiliza radiaciones ionizantes, es más cara y delimita con menor precisión la grasa visceral. El scanner y la resonancia magnética son los métodos más fiables que discriminan entre grasa subcutánea y visceral, pero son caros y el primero supone irradiación aunque no muy importante por tratarse de un solo corte.

- Ecografía: muy útil para evaluar la grasa subcutánea sobretudo a nivel de la bola de

Bichat.

3.3. SITUACION ACTUAL EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH

Los datos más importantes, dado el número de niños, proceden del Grupo Pediátrico Europeo de lipodistrofia¹⁰⁹ realizado en 477 niños infectados por VIH, entre 3-18 años; con una prevalencia del 26% para cualquier tipo de redistribución grasa, 8% para hipertrofia, 7,5% para lipoatrofia y 9,4% para el patrón mixto. Entre los factores independientes asociados con el desarrollo de LD se encontró: estadio clínico C, sexo femenino, terapia con IP y a más tiempo de terapia, mayor gravedad de LD. Un estudio español³²⁹, realizado en 9 hospitales de la Comunidad de Madrid, en 258 niños y adolescentes entre 6 meses-20 años y el 85% con TARGA, encontró una prevalencia de redistribución grasa del 38% tras una mediana de TARGA de 6 años, siendo los patrones más comunes el mixto y la lipoatrofia. En el análisis univariante de posibles factores asociados, se observó que: sexo femenino, mayor edad, tratamiento con TARGA, mayor duración de terapia, tratamiento previo con d4T (d4T), IDV (IDV) o IP, estadio clínico C y estadio inmunológico 3, se asociaron significativamente con síndrome de redistribución grasa. Al realizar el análisis multivariante; sexo femenino, mayor edad, enfermedad clínica avanzada y uso de d4T, permanecieron como factores independientes asociados. Otro estudio español reciente³³⁰ de 56 niños, entre 21 meses-18 años, el 77% con TARGA encontró una prevalencia de síndrome de redistribución grasa del 25% (12.5% lipohipertrofia, 9 % patrón mixto y lipoatrofia en el 3.5 %), encontrándose significativamente asociada con mayor edad, empleo de TARGA, mayor duración del tratamiento y con la existencia previa de hipertrigliceridemia.

Los estudios pediátricos más recientes implican al déficit de adiponectina y leptina séricas en la aparición de dislipemia, resistencia a la insulina y secundariamente en el SLD completo, en el que además de las alteraciones metabólicas se produce la redistribución de la grasa corporal³³¹. El síndrome de redistribución grasa en los niños infectados por VIH, es una entidad de gran trascendencia y superponible al adulto. En los niños tratados con TARGA son frecuentes, precoces y progresivas las alteraciones en los depósitos grasos corporales y la duración de la terapia influencia el acúmulo de adiposidad visceral y la pérdida de grasa periférica. Parece apuntarse cada vez más que el patrón mixto sería el punto final al que abocara cualquiera de los otros dos patrones y que representaría la situación más grave y progresiva de redistribución grasa. Están claramente asociados con éste síndrome, además de la duración de la terapia, el estadio avanzado de la enfermedad, mayor edad y sexo femenino. Al igual que en adultos, el fármaco que

más implicado en niños es d4T, sobretodo cuando se combina con ddI (ddI). La pubertad, parece ser el momento idóneo para que los niños infectados por VIH con TARGA manifiesten las alteraciones en la distribución de la grasa corporal. Es importante destacar la repercusión negativa que la aparición del mismo ocasiona en los niños infectados por VIH, especialmente los adolescentes, con problemas asociados de depresión y escaso cumplimiento terapéutico. Los cambios en la imagen corporal y la estigmatización consiguiente tienen un impacto psicológico y social que afecta la calidad de vida de estos niños y puede contribuir al fracaso terapéutico.

3.4. ABORDAJE ERAPEUTICO DEL SINDROME DE REDISTRIBUCION GRASA

No existe ninguna terapia que se haya mostrado eficaz para esta patología. Se deberá mantener una dieta equilibrada y se recomienda un hábito saludable con la práctica de ejercicio físico habitual, como se detalla en el apartado de dieta y estilo de vida en niños infectados por VIH de este documento (3.5). La elección de la terapia deberá ser juiciosa en cuanto a evitar en lo posible la toxicidad metabólica, ya que se prevé su uso de forma crónica.

Sustitución de fármacos:

En situaciones de desarrollo de síndrome de redistribución grasa grave, pueden plantearse la sustitución de fármacos siempre que se cuente con combinaciones virológicamente seguras. Los AN han sido implicados en el desarrollo de lipodistrofia especialmente **lipoatrofia**, Dentro de este grupo la d4T es el análogo que tiene el efecto más deletéreo en este aspecto. Le siguen la ZDV y la ddI. El ABC y la 3TC, así como el TDF son los que tienen mejor perfil metabólico. Se han realizado estudios de sustitución fundamentalmente de d4T por ZDV, ABC y TDF^{332,205,333-335}.

A la hora de diseñar una pauta antirretroviral se deberán incluir cuando sea posible los AN con mejor perfil, por ejemplo, 3TC y ABC para prevenir su desarrollo, sobre todo, en el caso de las alteraciones de la distribución de la grasa. Dada la asociación entre IP y **lipodistrofia**, la sustitución de éste por un NA puede ser una opción en el caso de alteraciones morfológicas. Las estrategias de sustitución en la lipodistrofia se resumen en la tabla II.

Medicación coadyuvante:

En cuanto a la utilización de medicación coadyuvante en el tratamiento de la lipodistrofia hay estudios en adultos en los que se ha utilizado la rosiglitazona con efectos dudosos sobre la lipoatrofia. No están indicadas las glitazonas ni la metformina

en niños o adolescentes.

En niños púberes con aumento de la adiposidad visceral e hiperinsulinemia, se ha demostrado que existe una disminución de secreción de hormona de crecimiento (GH)³³⁶. La GH Podría contrarrestar la lipohipertrofia, si bien, no hay nada claro hasta la fecha; favorece la resistencia a la insulina y se podría valorar en casos muy específicos. Recientemente se ha comunicado su posible eficacia en dosis bajas y con pocos efectos secundarios en la mejoría del síndrome de redistribución de la grasa en niños infectados por VIH³³⁷, que puede abrir una esperanza futura.

Interrupción estructurada de tratamiento:

La IST conduce a una recuperación de la grasa y a una ganancia ponderal, como indican los últimos estudios publicados en adultos^{338,339}. No obstante en el estudio SMART, la IST condujo a una progresión de la enfermedad por lo que esta estrategia sólo es planteable de forma individualizada en situaciones extremas y dentro los ensayos clínicos y siempre debe ir acompañada de un control estricto clínico y analítico²⁰⁹.

Cirugía reparadora:

Esta estrategia se ha propuesto como medida correctora de las alteraciones en distribución de la grasa corporal en adultos refractaria a las medidas anteriores. En esta situación, se plantea la cirugía reparadora como solución inmediata especialmente para la lipoatrofia facial. Los resultados hasta la fecha son bastante satisfactorios en adultos por lo que existe una demanda cada vez mayor. El problema radica a menudo, en su acceso limitado al no estar incluido dentro de las prestaciones sanitarias en todas las Comunidades Autónomas. Sin embargo, cada vez son más las que la incluyen en su cartera de servicio En el caso del niño, estas técnicas están restringidas y no son la primera opción a considerar en ningún caso. Por otro lado dado la plasticidad de los niños y los cambios que acontecen en la pubertad, la cirugía solo debe considerarse en adolescentes con pubertad completa, una vez que se hubieran instaurado las medidas ya citadas y no se hubiera obtenido mejoría y/o las alteraciones morfológicas supusiesen un escollo fundamental para la adherencia, interfieran su vida diaria o lo afectasen psicológicamente.

Antes de la cirugía deben advertirse al paciente de los posibles riesgos y

complicaciones y de la posibilidad de que la corrección sea parcial o que puedan irse perdiendo sus efectos con el tiempo. Por ello, debe realizarse el procedimiento previa discusión y firma de consentimiento informado. Debe obtenerse una fotografía antes de la cirugía. Nunca se propondrá cirugía si existe una situación clínica inestable.

A continuación, se exponen las diferentes estrategias siguiendo las indicaciones establecidas en adultos.

3.4.1 . LIPOATROFIA

FACIAL. Actualmente los resultados son bastante satisfactorios. Se considera que existen 3 grados según la pérdida de grasa (leve, moderada y grave) tabla III. La cirugía podría considerarse en el grado moderado/grave.

Los materiales utilizados para relleno deben ser inertes y no provocar reacción local o hipersensibilidad o reacción inflamatoria; asimismo deben persistir el máximo tiempo, ser fáciles de implantar y esterilizables. Pueden ser temporales (biodegradables, tabla IV) o permanentes (no biodegradables, tabla V).

En el documento emitido por GEAM y la SPNS sobre Recomendaciones sobre el manejo de las alteraciones metabólicas y morfológicas en la infección por VIH²⁹⁸, también recogidas en la Reunión Multidisciplinar de Tratamiento de la lipodistrofia asociada a la infección por VIH se establecen las siguientes recomendaciones en cuanto al uso de materiales y sus características³⁴⁰:

- La grasa es un material propio y no induce reacciones de hipersensibilidad o alergia y no degenera, evitando la aparición de granulomas. La técnica es fácil pero sus beneficios pueden disminuir con el tiempo y en pacientes con lipoatrofia grave puede ser difícil conseguir grasa suficiente para el implante. La obtención de la grasa de la zona del cuello de búfalo puede conducir a la aparición de alteraciones secundarias en la zona.^{341,342}
- Los materiales no autólogos (gel de poliacrilamida (Aquamid®), el ácido poli-L-láctico (Sculptra®/New-Fill®) ó microesferas de gel de polivinilo (Evolution®), son alternativas terapéuticas eficaces. El ácido poliláctico fue el primer material reabsorbible aprobado por la FDA para el tratamiento de la lipoatrofia asociada a TARGA

(<http://www.fda.gov/oashi/aids/new.html#sculp>). Esta aprobado en Europa con el nombre de New-Fill con fines cosméticos para la corrección de arrugas o cicatrices.

- Actualmente, es mejor utilizar un material de relleno semipermanente, con especial buena experiencia con el gel de poliacrilamida.
- No están aprobados actualmente los materiales permanentes pues si existe recuperación de la grasa el volumen puede resultar excesivo y si existe pérdida progresiva se podrían marcar los bordes del material implantado³⁴²⁻³⁴⁷

GLÚTEA. Supone la colocación de implantes de silicona. Tiene más complicaciones que el relleno facial. Se debe considerar únicamente si existen problemas asociados como úlceras por decúbito o problemas mecánicos³⁴⁸. Es imprescindible el tratamiento antibiótico pues la infección así como el hematoma son las complicaciones frecuente. Debe acompañarse de masaje postoperatorio durante 2 meses

MIEMBROS. La experiencia es muy escasa. Supone la infiltración subdérmica con poliacrilamida o polialquilamida de una zona extensa. No se recomienda en la actualidad y podría aplicarse sólo en algún caso individualizado en localizaciones muy concretas como rodillas o tobillos. Precisa de masaje posterior y tiene riesgo de lesiones vasculares y nerviosas²⁹⁸.

3.4.2. LIPOHIPERTROFIA

La técnica más recomendada para el acúmulo de grasa posterior en cuello es la liposucción asistida con ultrasonidos que consiste en al licuefacción por sonido y aspiración posterior sin afectación del tejido subyacente. Los resultados pueden tardar en verse de forma definitiva hasta 6 meses.

Pueden existir recidivas (15% casos). En caso de no poder realizarse por ecografía se podría recurrir a cirugía. Esta técnica debido a la aparición de recidivas solo debe realizarse en el caso de que exista impotencia funcional o compresión dolorosa que dificulte la vida del paciente^{298,349-351}.

3.5. Recomendaciones

- **En el manejo clínico diario del síndrome de redistribución grasa, se aconseja utilizar los marcadores antropométricos junto con la**

valoración subjetiva del paciente, los tutores y el mismo observador médico. (Nivel de evidencia B)

- La DXA es la técnica de elección para el diagnóstico y evolución del síndrome de redistribución grasa en niños, aconsejándose realizar una exploración cada dos años. (Nivel de evidencia B)
- Se recomienda utilizar los fármacos con mejor perfil metabólico para evitar el síndrome de redistribución grasa. (Nivel de evidencia C)
- Una dieta equilibrada con ejercicio físico habitual son las recomendaciones para cualquier patrón de redistribución grasa. En los casos de lipoatrofia facial severa en adolescentes que hayan completado el crecimiento, puede valorarse la posibilidad de cirugía reparadora facial. (Nivel de evidencia C)

Tabla II. Sustitución de fármacos en lipodistrofia:

Atrofia	estavudina por abacavir, tenofovir*, zidovudina
Hipertrofia	IP por nevirapina, efavirenz, abacavir
Mixta	ambos cambios

* Utilización en < 18 años mediante uso compasivo.

Tabla III. Clasificación de la lipoatrofia según el Departamento de salud de la Dirección General de Salud Pública (Consejería de Sanidad de la Comunidad de Cataluña).

Leve	allanamiento del relleno malar (disminución de los pómulos)
Moderada	hundimiento por debajo del malar, pliegue nasogeniano marcado
Grave	esqueletización de la mímica facial con marcación del arco cigomático

Tabla IV. Materiales biodegradables utilizados en cirugía correctora de lipodistrofia

Compuestos	Características	Nombre comercial®
Acido poliláctico De corta duración (<2 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Aprobado por FDA en VIH • Estimula la producción de colágeno, corrección progresiva. 	Sculptra NewFill

	<ul style="list-style-type: none"> • Masajes para evitar nódulos • Múltiples inyecciones(3-5 sesiones en 2-6semanas) • Persiste hasta 3 años • Buenos resultados en área bucal(algo peores en zona temporal) 	
Acido hialurónico De corta duración (<2 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Aprobado por FDA para la corrección de arrugas • Polisacárido • Menos inyección volumen • Persiste hasta 6 meses • Buenos resultados en área bucal 	Restulane Perlane Hylaform
Grasa (Autólogo)	<ul style="list-style-type: none"> • Material propio(buena tolerancia) • Muy caro • Se puede perder rápidamente • Pueden producirse alteraciones en la zona de extracción. • Si lipoatrofia grave, es difícil obtener suficiente grasa. • Persiste hasta 6 -24 meses • Estudios en VIH • Muy utilizada • Resultados inmediatos 	
Calcio (Hidroxiapatita) Permanentes	<ul style="list-style-type: none"> • Usado para la corrección de arrugas • Puede ocasionar hipercolagenización y requerir corticoides. 	Radiesse

Tabla V. Materiales no biodegradables utilizados en cirugía correctora de lipodistrofia

Compuestos	Características	Nombre comercial®
Silicona Permanentes	<ul style="list-style-type: none"> • No debe usarse por el riesgo de granulomas • Aunque existen estudios en VIH, no es de 1º elección. 	
Politetrafluoroelileno	<ul style="list-style-type: none"> • Implante utilizado en traumatismos faciales, correcciones craneofacial. • Riesgo de desplazamiento, induración, infección... 	Gore-Tex Advanta
Polimetiltacrilato Permanentes	<ul style="list-style-type: none"> • Microesferas suspendidas en colágeno bovino. • Se reabsorbe pero estimula la producción de colágeno • Edema local y dolor en ocasiones • Persiste hasta 5 años • Estudios en VIH 	Artefill Artecoll
Poliacrilamida/poliaquilimida (gel) Larga duración pseudopermanente (2-5 a) DE 1ª ELECCION	<ul style="list-style-type: none"> • Buenos resultados(zona malar,bucal) • Riesgo de desplazamiento en implante glúteo. 	Aquamid Bioalcamid Eutrophill

4.- ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO: RESISTENCIA A LA INSULINA.

4.1. Introducción.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonato asociadas al VIH comprenden la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la hiperglucemia y la diabetes mellitus.

La resistencia a la insulina es la disminución en la respuesta fisiológica a la insulina en los tejidos diana de la hormona (hígado, músculo, adipocito), obligando a las células beta pancreáticas a una mayor secreción de insulina para conseguir mantener la glucemia dentro de la normalidad. La tolerancia anómala a la sobrecarga de glucosa traduce una situación metabólica intermedia caracterizada por hiperglucemia posprandial y glucosa normal en ayunas.

La prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado es mayor en los adultos infectados por VIH que reciben TAR, y también han sido descritas en edad pediátrica^{324,352,353}, aunque probablemente esta situación está infradiagnosticada, en parte por la falta de una definición universal. La mayor parte de las pruebas de laboratorio directas de determinación de insulina y glucemia no son del todo sensibles, ni la sobrecarga de glucosa es del todo factible en la práctica diaria ni está bien estandarizada. En algunos estudios con sobrecarga oral de glucosa se han observado datos de resistencia a insulina hasta en un 19 % de los niños tratados con IP³⁵³.

4.2. Etiopatogenia.

Los mecanismos por los que se produce resistencia a la insulina en pacientes con TAR no son bien conocidos. Actualmente se sabe que pueden aparecer en ausencia de redistribución grasa³⁵⁴ y que ésta no conduce indefectiblemente a ellas³⁵⁵.

Los factores de riesgo asociados son: lipodistrofia (tanto lipohipertrofia como lipoatrofia), empleo de IP e ITIAN, historia familiar de diabetes y posiblemente la coinfección por hepatitis C³⁵⁶. Los IP son los FAR más comúnmente relacionados (a excepción de ATV), pero también se ha observado por exposición acumulativa a ITIAN (sobre todo d4T)³⁵⁷.

Se ha observado mayor tendencia a hiperinsulinemia en niños infectados con lipohipertrofia³²⁴ y en niños con estadio puberal de Tanner más avanzado³⁵⁸. Pero no ha podido establecerse un claro vínculo al uso de IP como en adultos^{324,359}. Probablemente, en niños prepuberales, por su mayor sensibilidad a la insulina inherente a la edad, no se presentan alteraciones del metabolismo hidrocarbonado asociado al uso de IP como ocurre a partir de la pubertad¹²⁸. De todos modos, el desarrollo de diabetes es excepcional.

Se debe recordar que la sensibilidad a la insulina es muy variable, incluso en sujetos normales, depende de la edad, los estados fisiológicos (incluido la pubertad), el tipo de dieta, la actividad física, el momento del día y otros factores desconocidos.

4.3. Diagnóstico.

No existe ningún método perfecto para la estimación de la sensibilidad a la insulina que nos permita definir la resistencia a la misma. Dentro de los exámenes rutinarios, debe incluirse la determinación de la glucemia en ayunas, sobre todo en aquellos niños en tratamiento con IP. Valores anormales (glucemia > 110 mg/dL) en dos ocasiones indican la necesidad de una prueba de sobrecarga oral de glucosa³, que es el método con el que se tiene mayor experiencia en pacientes VIH.

En cuanto a la determinación de insulina basal, no se han determinado claramente cuál es el punto de corte para definir la resistencia insulínica.

El modelo de homeostasis (HOMA) es quizá uno de los métodos indirectos más empleados actualmente en adultos para la estimación de la sensibilidad a la insulina. Se emplea la siguiente fórmula matemática:

$$\text{HOMA IR} = \text{insulinemia basal (microgr/mL)} \times \text{glucemia basal (mmol/L)} / 22,5$$

La conversión de glucosa en mg/dl a mmol/L se realiza así: $\text{mg/dl} / 18 = \text{mmol/L}$.

Obtener bajos niveles de HOMA indica alta sensibilidad a la insulina. Sin embargo, altos niveles de HOMA indican baja sensibilidad. No hay puntos de corte bien establecidos en niños. En adultos, niveles de entre 1,21 y 1,45 parecen ser los correspondientes a sujetos sanos, mientras que valores superiores a 2 son los habitualmente encontrados en sujetos con resistencia insulínica. De todos modos, el HOMA no ha sido validado en la actualidad para su uso en paciente VIH. Además, queda por dilucidar si la determinación de glucosa e insulina empleadas en el cálculo del HOMA quedan influenciadas por otros factores metabólicos relacionados con el VIH.

4.4. Medidas terapéuticas.

El tratamiento no difiere de la población general. Los cambios en el estilo de vida dirigidos a la pérdida de peso mediante el incremento de la actividad física (ejercicio aeróbico frecuente) y la restricción calórica (con perfil glucémico bajo) en los pacientes con sobrepeso es fundamental^{128,358}.

En caso de diabetes franca debe emplearse insulina. En adultos, existe experiencia y recomendaciones sobre el uso de fármacos insulino-sensibilizantes en pacientes con diabetes establecida²⁹⁸. En cambio, en niños infectados no existe apenas experiencia con tiazolidinodionas. La rosiglitazona no está autorizada para niños y puede empeorar la dislipemia³⁶⁰. La metformina está autorizada en niños >10 años no infectados por VIH con diabetes tipo II en EEUU. Deben usarse con mucha precaución en infectados por VIH debido a los casos descritos de disfunción hepática (tiazolidinodionas) y acidosis láctica (metformina)¹²⁸.

La mayoría los IPs comercializados han demostrado interferir en el metabolismo de la glucosa. Esto podría sustentar la posibilidad de prevenir o revertir las alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonato diseñando combinaciones de TAR que, sin perder eficacia virológica, provoque la menor toxicidad. En adultos, aunque se ha descrito mejoría de la sensibilidad a insulina tras el cambio a NVP, EFV, ABC y NFV, también está descrita la ausencia de eficacia de la intervención³⁶¹. Algunos estudios sugieren la posibilidad de sustituir el IP por ATV^{362,363}. Hay que recordar que ATV no está aprobado para su uso en niños menores de 15 años, estando disponible sólo como medicación compasiva. En conclusión, ante la falta de directrices universales, ni siquiera en adultos individualmente, ante un paciente con control virológico e inmunológico, deben sopesarse las ventajas metabólicas teóricas de un nuevo fármaco, frente a la posibilidad de otras toxicidades o un eventual fallo virológico.

4.5. Recomendaciones.

- **Dentro de los exámenes rutinarios, debe incluirse la determinación de la glucemia en ayunas, sobre todo en aquellos niños en tratamiento antirretroviral. Valores anormales (glucemia > 110 mg/dl) en dos ocasiones indican la necesidad de una prueba de sobrecarga oral de glucosa. (Nivel de evidencia B).**
- **El tratamiento no difiere de la población general. Los cambios en el estilo de vida dirigidos a la pérdida de peso mediante el incremento de la actividad física (ejercicio aeróbico frecuente) y la restricción calórica (con perfil glucémico bajo) en los pacientes con sobrepeso es fundamental. (Nivel de evidencia A).**
- **En caso de diabetes franca debe suspenderse el tratamiento antirretroviral e iniciar pauta de insulina hasta alcanzar niveles dentro de la normalidad. (Nivel de evidencia A).**
- **Existe escasísima experiencia con fármacos insulino-sensibilizantes en niños infectados, debiendo emplearse con gran precaución en caso de ser necesario (nivel de evidencia C).**

5. METABOLISMO DE LOS LIPIDOS.

Los cambios en el perfil lipídico son las alteraciones metabólicas más frecuentemente observadas en los pacientes tratados con TAR. Pueden afectar al colesterol total, a los triglicéridos (TCG) o a ambos. Pueden formar parte del síndrome lipodistrófico o

presentarse de forma aislada. En la tabla VI pueden verse los niveles de los lípidos aprobados en pediatría en la actualidad.

La incidencia global de la dislipemia es variable según los diferentes estudios, y estaría entre 38 a 62 % para la hipercolesterolemia y en un 25 % para la hipertrigliceridemia (364, 365). En el amplio estudio del *European Paediatric Lipodystrophy Group* (477 niños con VIH) se observa hipercolesterolemia en el 27 % e hipertrigliceridemia en el 21 %¹⁰⁹.

Los factores de riesgo identificados son sexo femenino^{109,366}, edad³³⁰, uso de IP^{365,109}, inicio de tratamiento con IP entre 10 y 15 años³⁶⁵, y estadio clínico C o B. L³⁶⁵a hiperlipidemia parece ser más frecuente en presencia de lipohipertrofia^{365,109}. En el estudio de Taylor la mediana de tiempo de aparición de dislipemia tras el inicio de tratamiento con IP fue de 7,3 meses³⁶⁵.

5.1. Fármacos antirretrovirales y alteraciones del metabolismo lipídico.

Los IP se asocian con mayor riesgo de aumento de colesterol total y triglicéridos, mientras que los ITINNs se asocian con mayor riesgo de aumento aislado de colesterol total, aunque probablemente con menor intensidad que los IP^{358,365,367-369}. Se demostró claramente el potencial hiperlipemiente de los IP en el estudio de Mueller realizado en 48 niños con 12 semanas de monoterapia con RTV, en los que se produjo un incremento significativo del colesterol total³⁷⁰; este IP es aparentemente el más hiperlipemiente^{364,371}. ATV parece ser el de menor efecto deletéreo sobre colesterol total y triglicéridos³⁷²⁻³⁷⁵. En un estudio realizado con niños evaluando el impacto del uso de ATV sobre colesterol total y triglicéridos se observa nulo impacto sobre estos últimos y cierto aumento en el colesterol total (< 200 mg/dL), que estaría en relación con la pequeña cantidad de RTV necesaria para mejorar la disponibilidad del ATV y no con atazanavir³⁷⁶. Entre los ITINs, la d4T parece aumentar tanto el colesterol total como los triglicéridos, mientras que el TDF aparece como un fármaco con poco efecto sobre los lípidos³⁷⁷⁻³⁷⁹. ABC aparece también como un fármaco poco hiperlipemiente; en un estudio de sustitución del IP en TAR en pacientes hiperlipémicos por ABC se mantuvo la seguridad virológica consiguiéndose una disminución significativa de colesterol total y triglicéridos³⁸⁰. Entre los nuevos fármacos actualmente en desarrollo se encuentran los inhibidores de la entrada y los inhibidores de la integrasa; entre éstos, raltegravir tiene mayores posibilidades de uso clínico próximo. Se ha presentado muy recientemente un estudio sobre 40 pacientes infectados con VIH sin terapia previa con FAR en el que no se observan cambios en colesterol total y triglicéridos tras 24 semanas de tratamiento con raltegravir³⁸¹.

5.2. Riesgo cardiovascular y dislipemia secundaria a TARGA.

El aumento de riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes adultos con infección por VIH tratados con TAR es bien conocido³⁸² y ya hay estudios pediátricos específicos que demuestran el incremento de riesgo cardiovascular, usando como marcador subrogado el engrosamiento de la capa íntima en la arteria carótida asociado al aumento mantenido de los lípidos sanguíneos en la población pediátrica infectada con VIH con TAR²⁹⁶. Si tenemos en cuenta el largo tiempo de exposición previsible en la población pediátrica con estas terapias, se comprende la necesidad de prevenir y tratar la dislipemia de forma precoz. No hay estudios específicos en esta población, y no se conoce a partir de qué valor de colesterol total o triglicéridos aumenta el RCV; parece sensato asumir las tablas dirigidas a la población general infantil; ver tabla VI.

5.3. Estrategias de prevención y tratamiento de dislipemia asociada a TARGA.

La estrategia de intervención para prevenir la dislipemia o para corregir una dislipemia ya establecida se sitúa a 3 niveles: medidas higiénicas que incluyen dieta y programas de ejercicio físico, cambios en el TAR y empleo de fármacos hipolipemiantes. El paciente con TAR que desarrolla una dislipemia debe seguir una estrategia escalonada, comenzando por las medidas higiénicas, a las que debe darse un tiempo que puede estar entre 6 y 12 meses antes de evaluar su eficacia; si no se consiguen los objetivos marcados, se da paso a las siguientes medidas (**ver algoritmo en figura 1**).

5.3.1. Dieta y estilo de vida.

Antes de introducir modificaciones en el tratamiento o de utilizar medicación coadyuvante con la intención de corregir una dislipemia debe recomendarse un cambio a hábitos de vida saludable con una dieta equilibrada y si en 6 a 12 meses no se obtienen resultados se pasará al siguiente escalón. Ver capítulo 3.5.

5.3.2. Modificación del TAR.

Hay numerosos estudios en adultos que demuestran que la sustitución de fármacos con conocido poder hiperlipemiente por otros más seguros en combinaciones de TAR, es útil para disminuir colesterol total y triglicéridos al tiempo que se mantiene la seguridad virológica. Gatell et al demostraron en 278 pacientes con TAR e hiperlipemia que la sustitución de un IP por ATV es, a las 48 semanas, virológicamente segura y disminuye significativamente colesterol total y triglicéridos³⁷⁴. Moebius et al, en un estudio más reducido, observan que un IP puede ser sustituido

bien por un NN o bien por ATV con buenos resultados (375). D4T puede ser eficazmente sustituido por ABC³⁸³ o TDF^{377-379,384,385}.

Hay estudios pediátricos que demuestran que esta estrategia puede ser válida en niños. En el estudio de McComsey¹⁹¹, la sustitución del IP por EFV fue eficaz para disminuir colesterol-LDL y triglicéridos, y mejoró la relación colesterol total/colesterol-HDL, manteniendo la supresión virológica. Viganò et al. demuestran que la sustitución del IP por EFV y de d4T por TDF mejora el perfil lipídico en niños tratados con TAR¹⁹².

En el paciente sin tratamiento previo, la terapia de inicio debe incluir combinaciones que, manteniendo la eficacia virológica, muestren un perfil menos tóxico. En edad pediátrica, no está claro aún si globalmente, incluyendo en la balanza eficacia y toxicidad a corto y largo plazo, es mejor comenzar con una combinación basada en 2 AN y 1 NN, ó bien 2 AN y 1 IP.

En algunos niños con importante toxicidad metabólica y buen control inmunoviológico, podría estar justificada la IST con control exhaustivo de la evolución clínica y analítica, y siempre teniendo en cuenta los resultados del estudio SMART, donde se aprecia progresión de la enfermedad en algunos pacientes con IST. En algunos niños se ha podido mantener durante largos periodos sin tratamiento con mejoría del perfil lipídico y de signos de lipoatrofia²¹⁷, estando aun pendientes los resultados finales de un ensayo actualmente en marcha en niños (PENTA 11).

En resumen, en el niño infectado tratado, con enfermedad controlada sin efectos tóxicos aparentes no se recomienda modificar el tratamiento. Ante la aparición de aumento de colesterol total y/ triglicéridos subsidiaria de intervención y tras el fracaso de las medidas higiénicas se plantea la sustitución por FAR con menor efecto sobre los lípidos; cualquier cambio de terapia debe tener en cuenta 3 principios básicos:

- Seguridad virológica
- Nuevos efectos tóxicos
- Nuevas interacciones farmacológicas

A. Sustitución del IP:

1.- Por un AN.

Supone la sustitución del IP por ABC. En los pacientes con ZDV y 3TC, permite su administración como Trizivir[®] (ZDV 300mg + 3TC 150mg + ABC 300mg: 1 comprimido /12h).

Esta estrategia solo debe plantearse en el caso de pacientes con CVP

indetectable y excelente adherencia. Tampoco es aconsejable si ha recibido pautas subóptimas (mono o biterapia), o ha presentado fracaso a ZDV o 3TC, o si en estudios de resistencia previos cuenta con ≥ 3 TAMS (mutaciones asociadas a análogos de timidina) ya que este régimen es menos potente y puede favorecerse la aparición de resistencias.

Si se cumplen todos los requisitos, esta pauta se ha mostrado eficaz en diversos estudios realizados en niños y en adultos, conduciendo a una mejoría de la adherencia por su simplicidad y a una disminución de la **hiperlipidemia**^{195,196,334,380,386-390}. El cambio conduce a una disminución del colesterol total y del colesterol-LDL, así como de los triglicéridos, pero no se modifica tanto el colesterol-HDL.

2.- Por un NN

El cambio del IP por NVP ó EFV conduce a una mejoría del **perfil lipídico**^{178,191,388,391-394}.

NVP: el cambio conduce a una disminución del colesterol total y del colesterol-LDL, así como de los triglicéridos y aumenta el colesterol-HDL.

EFV: el cambio conduce a una disminución del colesterol total, del colesterol-LDL, de los triglicéridos y a un incremento del colesterol-HDL no tan marcado ni tan constante como con NVP o ABC.

3.- Por un IP con mejor perfil metabólico.

Si el paciente ya tiene alguna cepa viral con resistencias a NVP, EFV o la pauta con ABC no es posible, se puede recurrir en casos seleccionados de niños adolescentes con desarrollo puberal completo a ATV (no aprobado actualmente, en menores de 16 años), que tiene mejor perfil lipídico, si bien su combinación con RTV disminuye estos efectos beneficiosos y su no combinación compromete el control virológico pues los niveles de ATV descienden considerablemente. En algún estudio recientemente publicado su efecto no parece ser tan beneficioso^{366,397}

B. Sustitución del AN por otro AN con mejor perfil lipídico

La d4T es el análogo que tiene mayor impacto en el perfil lipídico. Le siguen la ZDV y la ddl. El ABC y la 3TC, así como el TDF son los que tienen mejor perfil metabólico. Se han realizado estudios de substitución fundamentalmente de d4T por

ZDV, ABC y TDF^{332,334,335,398}; estos cambios parecen mejorar el perfil lipídico, aunque los efectos son menos llamativos que al sustituir el IP por un NN o ABC; debe recordarse que no existe dosis conocida de TDF en menores de 8 años, y que su administración se hace mediante uso compasivo en menores de 18 años; No es el análogo de elección de entrada³⁹⁹.

5.3.3. Fármacos hipolipemiantes (tabla VII y figura 2).

Cuando la unión de medidas higiénicas y estrategias de sustitución fracasan pueden utilizarse fármacos hipolipemiantes. Se considera que el aumento de TGC por encima de 500 mg/dl es indicación no diferible de tratamiento por el riesgo añadido de pancreatitis.

5.3.3.1. Estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa).

Son de primera elección en caso de hipercolesterolemia. Tienen un efecto menor sobre los triglicéridos. El fármaco preferido de este grupo es la **atorvastatina**, por su mayor potencia descrita en estudios pediátricos⁴⁰⁰; la dosis en mayores de 10 años son 10 mg/24 h. Hay experiencia con **pravastatina** en niños mayores de 8 años⁴⁰¹, que tiene menos interacciones con el TAR; la dosificación es de 20 mg/24 hs entre 8 y 13 años y 40 mg/24 hs en mayores de 14 años. El tratamiento con estatinas debe iniciarse a dosis mínima e ir ascendiendo cada 4 semanas si existe buena tolerancia y no se consigue el descenso deseado de las cifras de colesterol total.

Los efectos adversos más habituales son trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, cefalea, insomnio, elevación de las transaminasas y molestias musculares. El principal riesgo de estos fármacos es la rabdomiolisis, que se agrava con uso concomitante con fibratos (gemfibrozilo), por lo que en caso de necesidad de uso conjunto de estos dos tipos de fármacos, es obligada la monitorización de transaminasas y creatinfosfokinasa (CK). La elevación de las transaminasas en 3 veces su valor normal o de niveles de CK obliga a la suspensión del tratamiento.

Es importante tener en cuenta que NFV y EFV pueden disminuir la concentración pravastatina hasta en un 40 %. **Lovastatina** y **simvastatina** no deben usarse junto con IP. No se recomienda la administración conjunta con ciclosporina o eritromicina.

5.3.3.2. Ezetimiba.

Primera molécula comercializada de una nueva familia de fármacos que inhibe

la absorción de colesterol en las vellosidades intestinales; no tiene efecto sobre la absorción de triglicéridos ni altera la absorción de vitaminas liposolubles.

Parece seguro y eficaz en niños mayores de 10 años a dosis de 10 mg cada 24 horas⁴⁰²⁻⁴⁰⁴. La mayor parte de estudios se han hecho con la combinación de ezetimiba con estatinas, aunque también hay estudios recientes sin otros hipolipemiantes con buenos resultados⁴⁰⁵. Recientemente se ha publicado información procedente de estudios en adultos sobre ezetimiba asociada a fibratos⁴⁰⁶, e incluso asociada a fibratos y estatinas⁴⁰⁷ mostrándose eficaz y aparentemente segura en el tratamiento de hiperlipemias combinadas.

5.3.3.3. Fibratos.

Pueden disminuir los triglicéridos un 30-55 %. Tienen un efecto leve sobre Colesterol-LDL. Existe escasa experiencia en pediatría con estos fármacos (no están aprobados para su uso en niños) y sólo deben utilizarse cuando han fracasado otras estrategias y en caso de triglicéridos > 500 mg/dl.

El **gemfibrozilo** parece eficaz a dosis de 150-300 mg/12 horas (Buyukcelik 2002). Deben administrarse 30 minutos antes del desayuno y la cena. En ocasiones puede emplearse 900 mg/24 horas, 30 minutos antes de la cena.

Sus principales efectos secundarios son miositis y toxicidad medular; como se ha comentado anteriormente, el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando se asocian a estatinas por lo que esta combinación debe evitarse salvo que sea absolutamente necesario.

Otros preparados comercializados son el **bezafibrato** (400-600 mg/día) y el **fenofibrato** (<10-12 años: 5 mg/kg/día, en 2-3 dosis; max 100 mg/día; >10-12 años: 100-200 mg/día).

No se conocen interacciones de estos fármacos con el TAR. Debe recordarse que no se recomienda dar conjuntamente estatinas y fibratos.

5.4. Recomendaciones:

- **La estrategia de prevención o tratamiento de la dislipemia se sitúa a 3 niveles escalonados. La primera actuación debe ser la optimización de las medidas higiénicas que incluyen dieta y programas de ejercicio físico durante 6-12 meses (nivel de evidencia B)**

- Algunos niños en los que esta medida no sea suficiente podrían beneficiarse de determinados cambios en el TAR (nivel de evidencia B).
- El empleo de fármacos hipolipemiantes debe dejarse para pacientes en los que la asociación de medidas higiénicas y estrategias de sustitución no sean suficientes, pero existen pocos datos de eficacia y seguridad en niños (nivel de evidencia C).

Tabla VI. Clasificación de NCEP de los niveles en ayuno de colesterol y triglicéridos para niños y adolescentes (American Academy of Pediatrics 1998)

Categoría	Colesterol Total	LDL-C
Alto	>200 mg/dL	>130 mg/dL
límite	170-179 mg/dL	110-129 mg/dL
Aceptable	<170 mg/dL	<110 mg/dL

TGC <200 mg/dL aceptable.

Tabla VII . Fármacos hipolipemiantes.

		Dosis	Preparados	Efecto sobre los lípidos
Estatinas	Pravastatina	- Niños 8-13 años: 20 mg/día - > 14 años y adultos: 40 mg/día	Comprimidos 10, 20 y 40 mg	↓sobre todo el colesterol. Escaso efecto sobre los triglicéridos.
	Atorvastatina	- Niños > 10 años: 10-20 mg/día	Comprimidos 10, 20, 40 y 80 mg	
Ezetimiba		Dosis > 10 años: 10 mg / 24 horas	Comprimidos 10 mg	↓colesterol.

Fibratos	Gemfibrozilo	- 150-600 mg/día, cada 12 hs, (30 min antes de desayuno y cena) - 900 mg/24 hs, (30 min antes de la cena)	Comprimidos 600 y 900 mg	↓triglicéridos 30-55 Efecto leve sobre LDL colesterol
	Bezafibrato	400-600 mg/día		
	Fenofibrato	<10-12 años: 5 mg/kg/día, en 2-3 tomas (dosis; max 100 mg/día) >10-12 años: 100-200 mg/día		

Figura 1. Planteamiento terapéutico de la hiperlipemia secundaria a TARGA en pacientes pediátricos VIH (+)

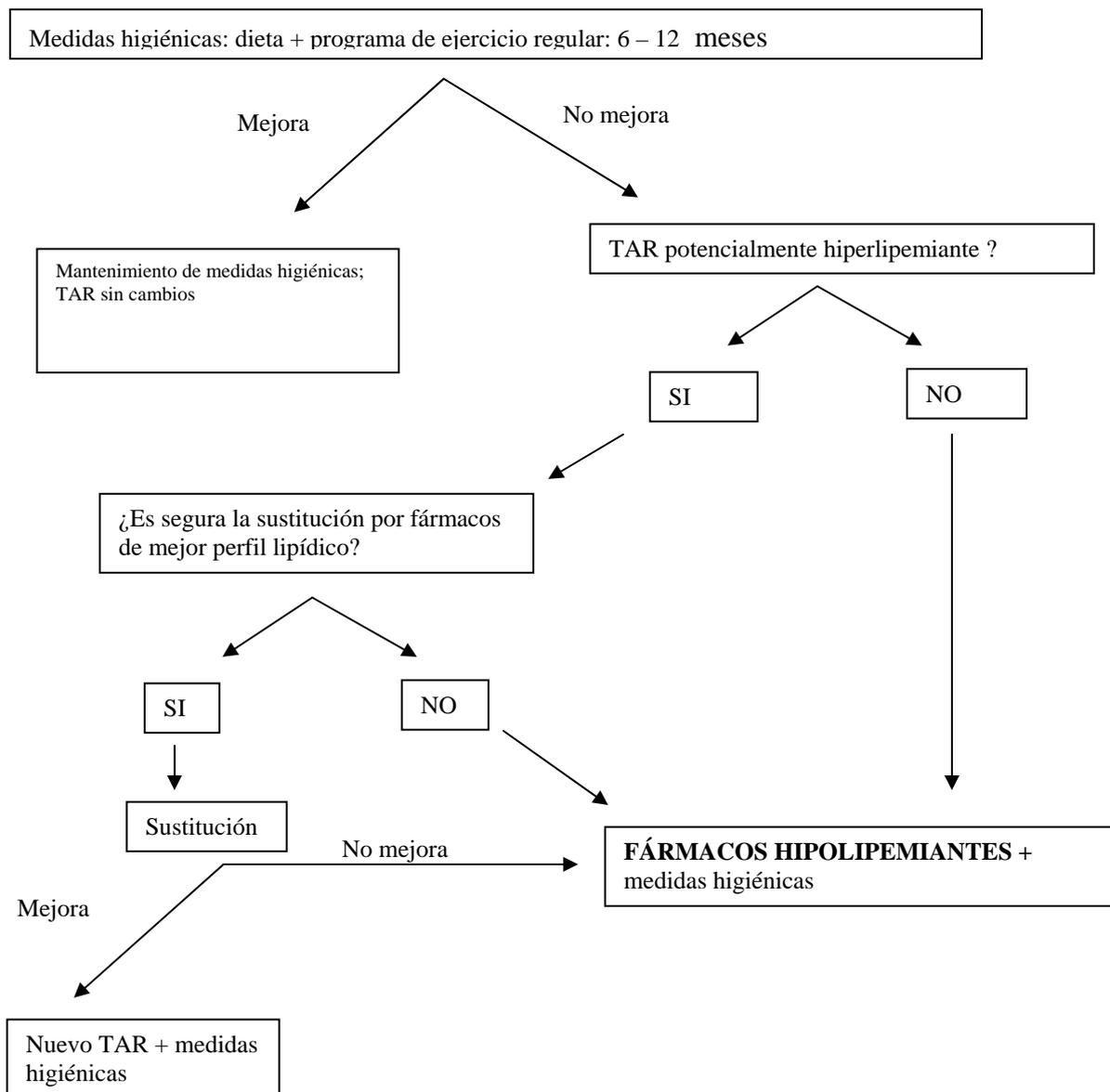
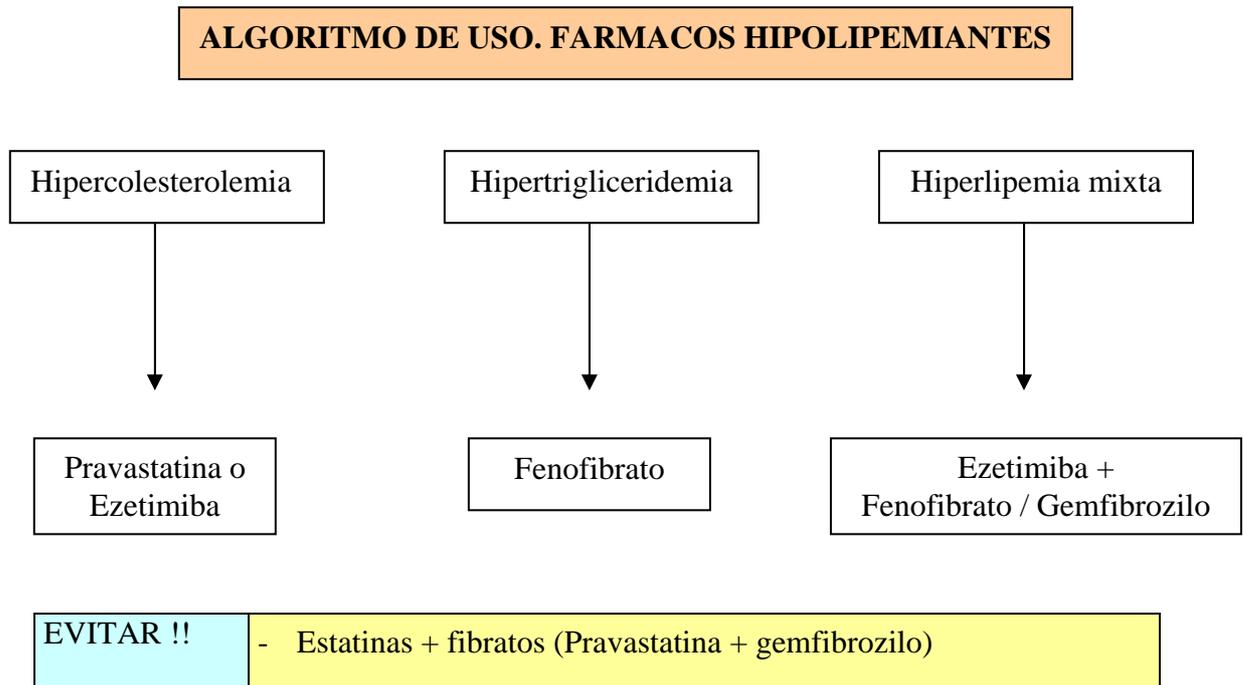


Figura 2.



6. METABOLISMO ÓSEO

En el paciente con infección por el VIH se han descrito algunas alteraciones del hueso que pueden agruparse en dos patologías diferentes: osteonecrosis y disminución de la mineralización ósea. Su etiopatogenia es diferente, por lo que no parecen estar asociadas.

6.1. Osteonecrosis:

La osteonecrosis, también llamada necrosis avascular o necrosis aséptica, se define como necrosis del tejido óseo secundaria a isquemia ósea por disminución del flujo sanguíneo⁴⁰⁹. En el niño VIH la osteonecrosis fue descrita inicialmente por un grupo español en 1992, antes de que existiese la TARGA, al describir tres niños con sida que presentaron osteonecrosis de la cadera o enfermedad de Perthes⁴⁰⁹. Posteriormente en un estudio multicéntrico observacional se ha encontrado que la

enfermedad de Perthes ocurre nueve veces más frecuentemente en los niños VIH que en la población normal⁴¹⁰. Al igual que en adultos, no hay datos que apoyen claramente que el TAR sea un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la necrosis avascular. En su patogenia, los factores más frecuentemente asociados son el uso previo de corticoides y la hiperlipidemia.

6.1.1. Recomendaciones:

- **En el niño con infección por el VIH que presente cojera o dolor osteotendinoso localizado debe sospecharse la existencia de una osteonecrosis. (Nivel de evidencia B)**
- **En el niño con infección por el VIH que presente osteonecrosis no hay certeza que la interrupción o el cambio de tratamiento antirretroviral sea beneficioso. (Nivel de evidencia C)**
- **El tratamiento de la osteonecrosis será dirigido por el traumatólogo pues es similar al del niño no infectado. (Nivel de evidencia C)**

6.2. Disminución de la mineralización ósea (osteopenia):

Definición: La osteopenia-osteoporosis es una enfermedad ósea que se caracteriza por una densidad mineral ósea (DMO) disminuida acompañada de alteraciones de la arquitectura trabecular que conlleva una pérdida de la resistencia ósea que aumenta el riesgo de fractura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteopenia en adultos cuando la DMO de un individuo se encuentra disminuida entre 1 y 2,5 desviaciones estándar por debajo de lo normal para su edad y sexo (en niños puntuación Z entre -1 y -2,5) y osteoporosis cuando la DMO de un individuo se encuentra disminuida en más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de lo normal para su edad y sexo (en niños puntuación Z menor a -2,5). Recientemente, sin embargo, se ha publicado la posición oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica que defiende la no utilización de la Clasificación de la OMS para los pacientes por debajo de los 20 años de edad y abogando por el término “densidad ósea baja para la edad cronológica” para los pacientes con un valor Z inferior a -2⁴¹¹.

6.2.1. Medición de la densidad mineral ósea: El método de elección habitual para conocer el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea es la DXA (Dual X-ray Absorptiometry o Densitometría radiológica de doble energía). Es el

método de análisis cuantitativo del hueso más utilizado en la actualidad en adultos y niños por sus resultados contrastados, su precisión, su rapidez y su baja radiación. Sin embargo su realización y análisis deben realizarse por un experto dado que pueden aparecer errores tanto en la realización de la prueba como en la interpretación posterior⁴¹². Es importante saber que el DXA mide el hueso en dos dimensiones, estima el contenido mineral óseo y el área ósea. La DMO se calcula, por tanto, como CMO/área ósea (g/cm^2). Debido a que es una medida de dos dimensiones no se trata en realidad de una densidad volumétrica por lo que en ocasiones se denomina DMO de área. Esto va a suponer que las medidas de la DMO de área se vean influidas por el tamaño óseo. La tomografía computerizada cuantitativa (TCC) es un método alternativo a la DXA, realiza un análisis en tres dimensiones lo que permite un análisis detallado de la verdadera densidad volumétrica. Su principal desventaja es las altas dosis de radiación que genera.

6.2.2. Disminución en la mineralización ósea en niños con infección por el

VIH: Los primeros estudios indicaban la existencia de disminución de la mineralización ósea en niños con infección VIH⁴¹³, también en nuestro medio⁴¹⁴. Sin embargo, datos más recientes cuestionan o limitan la existencia de disminución de la mineralización ósea. El grupo de Gilsanz⁴¹⁵ ha realizado un estudio comparando en niños con infección por el VIH frente a niños sanos la densidad mineral ósea medida con DXA y con tomografía. Al utilizar la DXA existe una DMO significativamente inferior a nivel lumbar en el grupo de niños con infección por el VIH con respecto al grupo control. Al utilizar la tomografía encuentran que la DMO es prácticamente idéntica y dentro de la normalidad pero que el tamaño de la vértebra es significativamente inferior en los niños con infección por el VIH. La conclusión del trabajo es que los niños con infección por el VIH tienen una DMO disminuida al medirla con DXA pero no al medirla con tomografía debido a que los niños con infección por el VIH tienen una talla inferior a la población normal. En macacos jóvenes se había descrito disminución de la mineralización ósea con el tratamiento con tenofovir. En niños, los resultados son contradictorios: en un trabajo no se ha encontrado asociación con alteración en la mineralización a corto plazo⁴¹⁶ pero en otro reciente si se aprecia disminución de la DMO⁴¹⁷.

Existen marcadores bioquímicos específicos del remodelado óseo que se dividen en marcadores de formación ósea, generalmente medidos en plasma, y marcadores de reabsorción ósea, que suelen medirse en orina. Dichos marcadores se relacionan con el cambio de la masa ósea a lo largo del tiempo. En niños con infección

por el VIH los resultados de los marcadores óseos son muy variables. Tan y colaboradores⁴¹⁸, en niños con TARGA, presentan valores de formación ósea (osteocalcina) elevados y sin embargo valores de reabsorción ósea (CTx) similares a la población sana. En el trabajo de Mora y colaboradores⁴¹⁹ en niños con TARGA encuentran datos similares a los adultos, con valores de marcadores de reabsorción y formación elevados.

6.2.3. Tratamiento de la osteoporosis: El único ensayo terapéutico publicado en niños ha consistido en la administración de vitamina D y calcio a niños con un valor Z a nivel lumbar inferior a -1 sin encontrar mejoría frente al grupo no tratado tras una media de 10 meses de seguimiento⁴²⁰. En adultos se han utilizado los bifosfonatos para disminuir la reabsorción ósea, en niños no hay estudios al respecto a excepción de un caso clínico reciente⁴²¹, y una pequeña serie de casos que utilizaban bifosfonatos porque los pacientes asociaban importante dolor óseo⁴²². Las guías americanas de manejo del niño con infección por el VIH⁴²³ ya valoran la posibilidad de tratamiento con bifosfonatos en niños con fracturas no traumáticas y con disminución de la mineralización ósea. Los bifosfonatos más utilizados son el pamidronato intravenoso (2-3 mg/kg/día en infusión lenta en 8 horas cada 3 a 6 meses) y el alendronato oral (10 mg/día)

6.2.4. Recomendaciones:

- **En la práctica clínica diaria no es preciso realizar estudio de DXA ni de metabolitos óseos a todos los pacientes. Se valorará de manera individual según la clínica del paciente y los antecedentes personales: ingesta de corticoides, encefalopatía, o inmovilización prolongada. (Nivel de evidencia C)**
- **Al niño al que se le realice una DXA se debe evaluar la prueba no solo en base a la edad y sexo del niño sino también en base a la talla y peso. (Nivel de evidencia A)**
- **Para prevenir la osteoporosis se debe recomendar la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta acompañado de ejercicio físico frecuente, además en el adolescente se recomienda evitar el alcohol y el tabaco. (Nivel de evidencia B)**
- **No se recomienda ningún tratamiento farmacológico para el niño con disminución de la densidad mineral ósea, asintomático y sin fracturas asociadas. (Nivel de evidencia C)**

- **El niño con disminución de la densidad mineral ósea y fracturas no traumáticas o dolores óseos importantes podrían beneficiarse del tratamiento con bifosfonatos, calcio y vitamina D. (Nivel de evidencia C)**

7. DIETA Y ESTILO DE VIDA EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH

Los niños infectados por VIH llevan asociados con la enfermedad y con el tratamiento, factores de riesgo cardiovascular a veces imposibles de modificar y que arrastrarán hasta la vida adulta. No podemos por tanto, dejar libre la dieta ni los hábitos de vida, que constituyen una de las escasas armas manipulables desde el punto de vista de protección cardiovascular. Una dieta adecuada y un estilo de vida saludable debe formar parte del tratamiento de estos niños, desde los primeros meses de la vida, incluso antes de instaurar la terapia antirretroviral, haciendo partícipes a los tutores e incorporándolo a la educación del niño, en cuanto puedan comprender su alcance.

7.1. DIETA RECOMENDADA EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH

Los aportes energéticos en niños infectados deben considerar edad y sexo, pero además debe realizarse un cálculo dinámico y por tanto se modificarán según la actividad física del niño: sedentaria, activa o deportiva. En líneas generales, los carbohidratos han de seleccionarse, eligiendo preferentemente los de alto índice glucémico y las proteínas serán de alto valor biológico. Se prefieren las grasas de origen vegetal, en especial el aceite de oliva. Es importante conocer que una dieta normal para la edad, según la distribución de la pirámide nutricional de nuestra dieta mediterránea habitual, aporta las calorías y los principios inmediatos suficientes para mantener los percentiles de normalidad en niños y adolescentes con infección por VIH estable ⁴²⁴. Existen sin embargo, considerando los factores de riesgo cardiovascular a los que van a estar sometidos estos pacientes, unas recomendaciones específicas para ellos:

- Se recomienda disminuir el consumo de grasas saturadas, ácidos grasos-trans y sodio, limitando el consumo total de grasas. Es aconsejable añadir a la dieta esteroides vegetales que favorecen la absorción del colesterol. La ingesta total de grasa recomendada en niños se estima: entre 1-3 años: 30-40% de la ingesta calórica y entre 4-18 años: 20-35%. La ingesta de grasa saturada debe ser lo mas baja posible y no deberá sobrepasar el 10% del aporte calórico y los

ácidos grasos-trans deben representar el menor porcentaje dentro de la una dieta adecuada. El consumo de omega-3, favorece la reducción de triglicéridos en sangre.

- Se debe incrementar la ingesta de fruta, verdura, legumbre, calcio, potasio y fibra. Las proteínas de soja y la fibra soluble favorecen el descenso del nivel de colesterol sérico e interfieren con la absorción de la insulina. Deben reforzarse los aportes de magnesio y vitaminas D y en periodo puberal, se vigilará estrechamente el aporte de calcio, hierro y fólico. Las recomendaciones de ingesta de alimentos⁴²⁵⁻⁴²⁷ se detallan en la Tabla VIII.

El mayor riesgo nutricional al que están sometidos los niños infectados por VIH en tratamiento con TARGA se debe al incremento de los lípidos, al aumento de la resistencia a insulina y a la dificultad en conseguir un pico adecuado de masa ósea. Por tanto deberemos dirigir nuestro esfuerzo al manejo dietético como se ha descrito previamente. La mejor absorción de calcio se consigue con el aporte oral adecuado, 3 tomas lácteas diarias durante toda la niñez y 4 en la adolescencia, siendo mucho más eficaz vigilar una correcta ingesta cálcica que administrar calcio oral. La actividad física moderada-intensa y la exposición solar controlada son dos aspectos básicos en la absorción del calcio por el hueso y ambos beneficiosos frente al riesgo de enfermedad cardiovascular^{425,428}.

7.1.1. Suplementos dietéticos

Hay evidencia del beneficio del suplemento de vitamina A en niños infectados, en países en vías de desarrollo. En lactantes que tardan en iniciar tratamiento y presentan enfermedad sintomática por VIH, la baja ingesta de micronutrientes puede jugar un papel importante en la óptima función inmune⁴²⁹. En niños estables, no hay evidencia que demuestre que el aporte de micronutrientes sea más beneficioso que una dieta adecuada. Los suplementos vitamínicos están indicados en situaciones de riesgo nutricional: el primer año de vida, especialmente vitaminas A y D y aisladamente en niños en caso de convalecencia de infecciones graves y puntualmente en adolescentes. No está demostrado que en niños con osteopenia sea eficaz suplementar con calcio ni vitamina D⁴³⁰, lo más eficaz es vigilar que las recomendaciones de ingesta de lácteos se cumplen.

7.1.2. Terapia nutricional intervencionista

No hay datos que indiquen que una terapia nutricional con macronutrientes: dieta hiperproteica, dieta rica en HC o grasas, reduzca la mortalidad en niños infectados por VIH⁴³¹. Se debe individualizar la intervención en situaciones concretas:

- En niños con IMC < p25 o pérdida brusca de peso >10%, se aconseja dietas poliméricas pediátricas con alta densidad calórica (1mL = 1,5 Kcal), indicadas entre 12 m-16 años, por vía oral sustituyendo a la leche habitual de la dieta.
- En desnutrición franca, se indicará alimentación por sonda, incrementando las calorías en un 50% y las proteínas en un 30% de las necesidades habituales. En caso de lactantes, la densidad calórica de los biberones deberá ser hasta 1 kcal/1mL, administrando fórmulas con polímeros de glucosa y con la grasa en forma de triglicéridos de cadena media o aceites vegetales.
- En caso de desnutrición asociada a diarrea crónica, se recomiendan hidrolizados de proteínas o dietas elementales.
- Los síndromes postenteritis en lactantes suelen asociarse con intolerancia transitoria a la lactosa y pueden manejarse con fórmulas sin lactosa^{424,427}.

7.2. Recomendaciones de organismos internacionales

Las recomendaciones dietéticas en niños y adolescentes infectados por VIH, de los principales organismos expertos en nutrición: Organización mundial de la salud (OMS), Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances, Association of Nutrition Services Agencies (ANSA), British Columbia Centre for excellence in HIV/AIDS Y The American Dietetic Association⁴³²⁻⁴³⁸ se resumen en la tabla IX.

7.3. Cambios en el estilo de vida en niños infectados por VIH

Acostumbrar a los niños a realizar ejercicio físico a diario, crea un hábito saludable en la edad adulta y disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular futuro. Los ejercicios más adecuados son los aeróbicos simétricos: realizar ejercicios al aire libre como correr, jugar al fútbol, baloncesto, ciclismo..., aunque cualquier tipo de ejercicio sirve. El ritmo más recomendado será de 30 minutos de ejercicio moderado diario, que puede corresponder a clases de *aerobic* o danza o caminar ida y vuelta al colegio o instituto o salir a hacer recados a pie, más un mínimo de 30 minutos de ejercicio vigoroso tres veces por semana, que puede cumplirse mediante el desarrollo de partidos de fútbol o baloncesto o tenis o natación, judo... El ejercicio físico en niños, disminuye los niveles de lípidos sanguíneos y la frecuencia de hipertensión arterial, adecua el ritmo cardiaco y mejora la mineralización ósea, beneficios muy manifiestos en la adolescencia⁵.

El ejercicio constituye una técnica terapéutica coadyuvante que puede desempeñar un importante papel en el tratamiento de la enfermedad VIH. Así mismo, podría mejorar las complicaciones secundarias al TARGA. El mecanismo por el que esta mejoría se produce no es bien conocido; se baraja la posibilidad de que el

ejercicio disminuya el depósito anormal de grasas al mejorar la sensibilidad a la insulina. La dieta recomendada dependerá del ejercicio realizado. Los adolescentes y los tutores de los niños, han de ser adecuadamente formados en el manejo de los líquidos y de los electrolitos para evitar cuadros de deshidratación como de sobrehidratación tanto durante el ejercicio como después del mismo. Las bebidas de reposición hídrica, después del ejercicio intenso, sobretodo en adolescentes han demostrado ser una herramienta eficaz, ya que además del aporte de agua y electrolitos aportan glucosa y maltodextrinas indispensables para el mantenimiento y reposición de los depósitos de glucógeno muscular.

Fomentar estilos de vida saludables, desde la primera infancia en los niños infectados por VIH, inculcando el gusto por los deportes y el aire libre frente a actividades sedentarias, es una medida fundamental que debe formar parte de las medidas terapéuticas habituales en estos pacientes.

7.4 Recomendaciones:

- **Una dieta saludable y equilibrada, es esencial para la salud y supervivencia de niños y adolescentes, con independencia de la condición VIH (Nivel de evidencia B).**
- **Las intervenciones nutricionales siguen siendo básicas en el manejo de los niños infectados por VIH, con independencia de la indicación de TAR, y deben iniciarse de forma precoz e individualizada (Nivel de evidencia B).**
- **La dieta tiene un papel fundamental, en la prevención a largo plazo de los efectos cardiovasculares que conllevan las alteraciones metabólicas y morfológicas asociadas con la propia enfermedad y con el tratamiento (Nivel de evidencia B)**
- **Los ejercicios aeróbicos de resistencia son beneficiosos para la salud cardiovascular del niño y adolescente con infección VIH y deben de instaurarse precozmente como una de las actuaciones terapéuticas más aconsejables (Nivel de evidencia A).**

Tabla VIII:- RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH

- Limitar la ingesta total de grasa: 1-3 años: 30-40% de la ingesta calórica y 4-18 años: 20-35%.
- La ingesta de grasa saturada debe ser lo mas baja posible y no deberá sobrepasar el 10% del aporte calórico

- El colesterol deberá estar presente en la dieta en la menor cantidad posible y no deberá exceder de 300mg/día.
- Disminuir el consumo de ácidos grasos-trans y de sodio
- Reforzar la ingesta de frutas, verduras, hortalizas, cereales y legumbres y de calcio, potasio, fibra, magnesio y vitaminas D y E.
- Se recomienda una ingesta de fibra de 14gr por cada 1000 calorías, lo que supone entre 19-38gr al día dependiendo de edad y sexo
- En periodo puberal, vigilar estrechamente el aporte de Calcio, hierro y ácido fólico
- Los azúcares añadidos, no deben exceder del 10% del total de las calorías.
- La ingesta diaria recomendada de potasio: 3000mg para niños entre 1-3 años hasta 4.700mg en niños 14-18 años.
- La ingesta diaria recomendada de sodio debe ser inferior a 2.300mg: 1000mg entre 1-3 años, 1500mg entre 4-13 años y 2.300mg entre 14-18 años
- Aportes recomendados de calcio: 3 raciones lácteas diarias durante toda la niñez y 4 raciones lácteas durante la adolescencia.
- Evitar el exceso de “alimentos competitivos” :bebidas dulces carbonatadas y *snacks*
- La administración de suplementos multivitamínicos, en especial vitamina A, podría esta indicada en situaciones especiales.
- En caso de osteoporosis o fracturas patológicas puede aconsejarse bifosfonatos

TABLA IX.- Recomendaciones de principios inmediatos de Organizaciones Internacionales expertas en nutrición para adolescentes y niños infectados por VIH (OMS, RDA, ANSA, ADA)

NECESIDADES ENERGETICAS

- Durante la fase asintomática las necesidades están probablemente aumentadas en un 10% en adolescentes y niños infectados por VIH (Nivel B).
- Durante las fases sintomáticas las necesidades aumentan aproximadamente un 20-30% en el niño sin pérdida de peso y en el adolescente (Nivel B).
- En niños sintomáticos con pérdida de peso las necesidades deben ser incrementadas en un 50-100% (Nivel B).
- Las adolescentes gestantes infectadas seguirán las recomendaciones válidas para adolescentes, pero necesitarán consumir la energía, proteínas y micronutrientes extra requeridos por su condición (Nivel B).

NECESIDADES PROTEICAS

- Para todos los grupos, las necesidades proteicas serán las mismas que en niños no infectados por VIH de la misma edad, sexo, estado y actividad física (Nivel B).
- Los datos actuales son insuficientes para respaldar un aumento de las necesidades proteicas motivado por la infección VIH (C).

NECESIDADES DE GRASAS

- No existe evidencia acerca de que las necesidades sean diferentes, debido a la infección VIH (Nivel B).

NECESIDADES DE MICRONUTRIENTES

- No existe evidencia de que la suplementación con micronutrientes reduzca la morbi-mortalidad en adolescente, niños y lactantes infectados por VIH (Nivel A).
- Las recomendaciones actuales de la OMS, aseguran que una ingesta de micronutrientes en niveles RDA, consiguen con el consumo de dietas saludables niños infectados por VIH"; esto puede ser insuficiente para corregir las deficiencias nutricionales de los pacientes infectados (Nivel C).
- Existe evidencia del beneficio de la suplementación con vitamina A en niños (Nivel A).
- Algunos suplementos de micronutrientes (p. ej., vitamina A, zinc y hierro), pueden producir consecuencias adversas en poblaciones infectadas por VIH (Nivel B).
- Durante el embarazo en adolescentes, la ingesta diaria de vitamina A no debería sobrepasar las recomendaciones RDA en las mujeres infectadas (Nivel A).
- Durante el embarazo en población sana, para prevenir anemia, la OMS recomienda suplementos diarios de fólico-hierro (400 µg de folato y 60 mg de hierro) durante 6 meses de gestación y suplementos 2 veces diarias para tratar anemias graves. Los datos disponibles no respaldan cambios de estas recomendaciones para adolescentes infectadas por VIH (Nivel B).

RECOMENDACIONES EN CASO DE MALNUTRICION

- Las recomendaciones antes citadas de necesidades nutricionales de Los niños y adolescentes infectados por VIH no tienen en cuenta la presencia de malnutrición previa. Por ello, en caso de deficiencias específicas en micro o macronutrientes (energía o proteínas), pueden ser necesarios mayores niveles de ingesta para compensarlas (Nivel C).

8. TOXICIDAD MITOCONDRIAL EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH.

Fue uno de los primeros trastornos metabólicos que se asociaron al TAR. Dicha toxicidad está relacionada por el mecanismo de acción de los inhibidores de la transcriptasa inversa AN. Estos fármacos inhiben la ADN-polimerasa γ , responsable de la síntesis del ADN mitocondrial. La consecuencia es la alteración funcional del ciclo de Krebs, provocando una activación del metabolismo anaerobio con producción aumentada de ácido láctico.

Las circunstancias identificadas como más favorecedoras o asociadas a la disfunción mitocondrial en estos pacientes son: sexo femenino, índice de masa corporal elevado, lipoatrofia, hiperlipemia, hiperglucemia, insuficiencia renal, fallo inmunológico, uso de AN, interferon y ribavirina⁴³⁹. Los AN con mayor asociación a este cuadro son ddI y ddI, debiendo evitarse sobre todo la combinación de estos FAR.

La capacidad de cada AN de producir este fenómeno con diferente intensidad tiene un gradiente de mayor a menor en este orden: ddC > ddI > ddT > ZDV > 3TC = FTC = ABC = TDF. Un estudio reciente observó una importante disminución de la producción de ADN mitocondrial en niños infectados cuyas pautas incluía ddI⁴⁴⁰.

La toxicidad mitocondrial tiene un amplio abanico de formas de presentación: hiperlactatemia, neuropatía periférica, miopatía, miocardiopatía, toxicidad hepática, pancreatitis y mielotoxicidad (anemia y neutropenia sobre todo). Existen tres formas distintas de presentación de la hiperlactatemia: la hiperlactatemia asintomática, donde el lactato suele ser inferior a 2.5 mmol/L; la hiperlactatemia sintomática, con lactato entre 2.5 y 5 mmol/L; y la acidosis láctica, con lactato superior a > 5 mmol/L, donde la presencia de síntomas es lo habitual (ver tabla X).

La hiperlactatemia leve asintomática es muy frecuente en los niños tratados crónicamente con AN (17-32 %). La hiperlactatemia puede originar sintomatología inespecífica como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso y puede aparecer en un 0,2 a 2 % de pacientes. La acidosis láctica es un cuadro extremadamente grave y muy infrecuente (0,1-0,5 %); a los síntomas comentados se añaden hiperventilación compensatoria, fracaso hepático, arritmias y convulsiones, con una tasa de mortalidad en torno al 50 %.

Las mediciones de lactato en el paciente asintomático no han demostrado tener utilidad alguna, por lo que no están indicadas¹²⁸. En la hiperlactatemia leve asintomática se aconseja un control estrecho, clínico y analítico (lactato, gasometría y transaminasas), sin necesidad de retirar de entrada los AN. En un estudio realizado en adultos se ha observado que la sobrecarga de glucosa puede servir para detectar

toxicidad mitocondrial⁴⁴¹.

Ante la aparición de síntomas debe interrumpirse inmediatamente la TAR, hasta la recuperación clínica y analítica. Las opciones posteriores son reintroducir un régimen sin AN, lo cual frecuentemente no es posible o deseable, o bien utilizar AN de perfil mitocondrial más seguro, como ABC y/o TDF. Ante una segunda recaída tras la reintroducción de los AN, se aconseja retirada definitiva de los mismos. La acidosis láctica es una urgencia vital, debiéndose retirar inmediatamente los AN, y proporcionar soporte vital. En algunos estudios, sobre todo de adultos, la administración de L-carnitina, tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B6), vitamina C y E (como antioxidantes) y coenzima Q10, han mostrado cierta utilidad⁴⁴². Aunque no existe evidencia clara del efecto de estos suplementos en estos casos, y aún menos en niños, dada su mínima o nula toxicidad, parece razonable su empleo en estas situaciones (ver **tabla**).

TABLA X

	Manejo terapéutico
Lactato < 2,0 mmol/L, con bicarbonato normal	- Continuar TARGA
Lactato 2,1-5,0 mmol/L*	- Continuar TARGA, sobre todo si bicarbonato normal, monitorizando sintomatología y analítica - O suspender TARGA mientras se confirma diagnóstico y posible etiología
Lactato > 5,0 mmol/L* o Lactato >10 mmol/L (sin confirmar)	- Suspender TARGA - Tratamiento de soporte: fluidoterapia, oxigenoterapia - Terapias no probadas, aunque recomendables: - Bicarbonato intravenoso - Dosis altas de tiamina y riboflavina - Antioxidantes orales: L-carnitina, coenzima Q y vitamina C
* Los valores alterados de lactato precisan una confirmación analítica	
Tabla. Abordaje terapéutico de las alteraciones del lactato	

9.- ALTERACIONES HORMONALES

Las alteraciones endocrinológicas son frecuentes en los pacientes pediátricos con infección VIH. Es habitual que muchas de estas alteraciones puedan presentarse de forma concomitante en un mismo paciente, siendo necesaria una valoración global de todos los parámetros estudiados. No se ha establecido cual es su etiología, pudiendo deberse a la propia enfermedad, a la cronicidad del cuadro o a los FAR. Se han

descrito alteraciones de metabolismo del calcio así como hipotiroidismo, hipo e hipercortisolismo, retraso de crecimiento y retraso puberal y alteraciones en la adiponectina y la leptina relacionadas con el síndrome metabólico y de redistribución grasa.

9.1. Metabolismo del calcio

Las alteraciones relacionadas con el metabolismo fosfocálcico (osteopenia, osteoporosis...), han sido objetivadas tanto en pacientes en TARV como en pacientes maive^{419,421} Para un abordaje más amplio de las mismas véase el capítulo de metabolismo óseo.

9.2. Alteración de las hormonas tiroideas

En pacientes adultos que viven con VIH y reciben TARGA, se han descrito otras alteraciones tiroideas como tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo/hipertiroidismo y síndrome del eutiroideo enfermo. En pacientes pediátricos estas alteraciones se describen hasta en un 30-35% de los casos según las series. Se ha observado disminución de los valores de T4 libre, hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo sintomático. Como causas de hipotiroidismo se han descrito fenómenos autoinmunes (sobre todo durante el periodo de reconstitución inmune), complicaciones de la propia infección, procesos de destrucción glandular y efectos secundarios de los ARV. Se propone una correlación entre la alteración de las hormonas tiroideas, el estado inmunitario y la replicación viral.^{443,444,445}

Seguimiento: Se recomienda una determinación bienal de hormonas tiroideas (sobre todo tiroxina y TSH) en pacientes tratados con FAR para detectar precozmente una disfunción tiroidea subclínica; en el caso de que se detecte esta disfunción, se aconseja un seguimiento mas estrecho de estos pacientes por si desarrollaran hipotiroidismo.²⁹⁸

9.3. Alteración del eje hipotalamo-hipofisario-suprarenal

La prevalencia de hipocortisolemia en pacientes VIH en la edad adulta es baja en el momento actual, siendo más común la hipercortisolemia (asintomática) de patogenia poco definida en los pacientes que reciben TARGA.^{298,446,447} Parece que los NN (sobre todo EFV), así como los IP, se asocian a niveles elevados de cortisol mientras que los AN no parecen influir significativamente sobre sus niveles. No se han descrito alteraciones significativas en pacientes VIH pediátricos.⁴⁴⁸

Seguimiento: no se indicará de forma rutinaria el estudio del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en pacientes VIH pediátricos, limitándose el mismo a aquellos pacientes que presenten manifestaciones clínicas sugestivas de su alteración.

9.4. Alteración del crecimiento y retraso puberal

En evidente relación con la situación inmunológica del paciente, se describe en pacientes pediátricos que viven con el VIH un retraso de crecimiento con talla baja que se correlaciona de forma más precisa con IGF-1 e IGF-BP3 que con GH, posiblemente en relación con una resistencia a esta hormona^{449,450,451}. El tratamiento efectivo de la infección por VIH mediante TARGA ha demostrado relacionarse con una mejoría de los parámetros clínicos y analíticos (especialmente IGF-BP3) relacionados con el crecimiento en los niños que viven con VIH.⁴⁵²

En el momento actual hay una baja tasa de hipogonadismo en los pacientes adultos infectados por el VIH. El TARGA se relaciona con incrementos en las hormonas sexuales, posiblemente por sus interacciones sobre el isoenzima CYP3A4.

Asimismo, es habitual retraso puberal en los pacientes pediátricos con VIH, relacionándose principalmente con la propia infección, describiéndose casos aislados de pubertad precoz.⁴⁵³ Es importante destacar la frecuente asociación con cuadros de osteopenia/osteoporosis que se recuperarán sin tratamiento específico al realizar el paciente el cambio puberal.

Seguimiento: Se recomienda un control del desarrollo puberal mediante estadio de Tanner periódico, estudio de hormonas sexuales en los periodos prepuberal, puberal y postpuberal. Se controlarán los datos antropométricos de forma periódico en todos los pacientes, limitándose el estudio de GH, IGF-1 e IGF-BP3 para aquellos casos con retraso del crecimiento.

9.5. Alteración de la leptina y la adiponectina.

En pacientes adultos y pediátricos con infección por VIH con signos de redistribución grasa, se ha descrito una disminución de los niveles de adiponectina (pero no de leptina), asociados a resistencia a la insulina y dislipemia.^{454,331} Para un abordaje más amplio de las mismas véase los capítulos de metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono.

9.6. Recomendaciones:

- 1. Se debe realizar un control de parámetros antropométricos (peso, talla, IMC, estadiaje de Tanner y velocidad de crecimiento) del paciente en cada control o al menos cada 6 meses. (Nivel de evidencia B).**
- 2. Realizar estudio hormonal que incluya hormonas tiroideas, estudio del metabolismo fosfocálcico (incluyendo edad ósea) de forma bienal. (Nivel de evidencia C).**
- 3. Realizar una densitometría ósea y estudio de hormonas sexuales en los**

periodos prepuberal, puberal y postpuberal. (Nivel de evidencia C).

4. Limitar el estudio del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y de GH, IGF-1 e IGF-BP3 para aquellos pacientes que presenten manifestaciones clínicas sugestivas de afectación de las mismas. (Nivel de evidencia C).

10. REPERCUSIÓN PSICOLÓGICA

Al inicio de la pandemia sólo se disponía de tratamientos paliativos; apoyo psicológico y afecto al paciente y sus familiares. Hoy los niños tienen muchas más posibilidades de llevar una vida normal para su edad pero al mismo tiempo también hay más posibilidades de que sufran efectos adversos inherentes a la enfermedad y a su tratamiento. (tabla XI).

Los pediatras implicados en la atención del niño con infección por VIH deben asumir se trata de una enfermedad crónica en la que los aspectos sociales y/o psicológicos juegan un papel fundamental⁴⁵⁵.

Tabla XI. Problemas psicosociales relacionados con la infección VIH en el niño

-Aislamiento
-Estigma social
-Problemas relacionados con la <u>revelación</u> del diagnóstico
-Depresión
-Enojo
-Confusión
- Educación

El niño y sus cuidadores necesitan un apoyo multidisciplinar médico, psicológico y social⁴⁵⁶ que abarque varios aspectos (tabla XII). Las familias deben ser ayudadas a disminuir la tensión que supone por un lado afrontar la enfermedad y por otro el rechazo social. Es necesario informar a los servicios sociales de las dificultades que se presentan en la vida de un seropositivo por el temor a la repercusión social y el sentimiento de culpabilidad que siempre les acompaña. La UNICEF desarrolló un programa durante 2002-2005, en el que se recomienda que los niños y adolescentes infectados por el HIV reciban una atención integral incluyendo apoyo psicológico al paciente y su familia.

Tabla XII. Intervenciones familias VIH
- Apoyo psicológico a los padres
- Apoyo social a las familias
- Información a los profesionales de los servicios sociales
- Educación a las madres sobre la educación de los niños
- Apoyo psicológico al niño

La presencia de una enfermedad crónica durante la infancia tiene un profundo impacto sobre la integridad de la familia. A partir del momento del diagnóstico, se rompe el equilibrio familiar produciéndose una situación de desorganización y crisis. La familia va desintegrándose paulatinamente y los niños sufren las consecuencias⁴⁵⁷.

El niño debe integrar en su vida la realización de procedimientos clínicos dolorosos, acudir a frecuentes consultas y sufrir numerosas hospitalizaciones. El absentismo escolar es frecuente y la vida social con los amigos se ve muy afectada. Tanto la pérdida de un familiar/cuidador como la connotación social de esta enfermedad, sobre todo en algunos momentos (tabla XIII), favorecen el desarrollo de psicopatologías;⁴⁵⁸⁻⁴⁶⁰ y generan en el niño y su familia angustia, enojo y miedo⁴⁶¹.

Tabla XIII. ¿Que momentos consideramos difíciles en la vida de estos niños?

- Inicio de procedimientos médico-diagnósticos
- Inicio del TARGA
- Hospitalizaciones
- Pérdida de padre y/o madre
- Revelación diagnóstica

En la tabla XIV se resumen los principales trastornos que se agudizan cuando la enfermedad avanza, pierden a un ser querido, se enteran de su estado de enfermedad o empeoran clínicamente si ya tenían conocimiento de ella. Con frecuencia, aparece una depresión como reacción a las dificultades relacionadas con la enfermedad por lo que el niño se vuelve ausente, deja de comer, de jugar y no se siente motivado para su vida diaria. Todos estos trastornos afectan de forma directa a la calidad de vida y a la baja autoestima del menor y dificultan el cumplimiento terapéutico. En el caso de los adolescentes, la situación se agrava, incluso llegan a valorar la muerte como una opción, si su cuadro médico empeora.

Tabla XIV. Trastorno Psicológico en menores HIV

Trastornos adaptativos	Mal estar general Ansiedad Tristeza Miedo Rechazo de la realidad Alteraciones de conducta
Depresión	Decaimiento Falta de atención Disminución de la ingesta de alimentos Aislamiento Disminución de actividades lúdicas Falta de motivación

Según la edad y el estadio de desarrollo del menor, aparecen trastornos psicológicos asociados al HIV, la adaptación, la hospitalización o la separación de los cuidadores (padres), como por ejemplo:

1. Estrés emocional (durante Hospitalizaciones o pruebas médicas...)
2. Sentimientos de auto-rechazo (se sienten diferentes a sus amigos por acudir con mayor frecuencia al médico)
3. Problemas de auto-imagen, aspecto físico
4. Negación de la situación
5. Regresiones.

Inicialmente la expresión 'calidad de vida' se empleaba para indicar el bienestar económico y social. Actualmente se utiliza para expresar hasta qué punto una persona está satisfecha o insatisfecha con su vida. Desde el punto de vista médico el concepto 'calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)' se añade hoy al control de los síntomas y disminución de la mortalidad. La CVRS es muy importante en el niño y adolescente pues tiene una importante interacción con la adherencia y va a permitir comparar tratamientos y desarrollar nuevas posologías o investigar nuevos fármacos⁴⁶². Ya existen estudios en niños que miden la calidad de vida como el CAVISPE que valoran las percepciones subjetivas del niño y su familia lo que va a permitir, una vez incorporadas a la práctica diaria, mejorar la adherencia y con ello la efectividad del tratamiento.

Dado que hoy los niños VIH sobreviven con buena calidad de vida hasta la adolescencia se impone que en un momento dado conozcan su estado. Algunos autores como Mialky⁴⁶³, encuentran que la media de edad de la revelación fue a los 9 años. Parece claro que los niños que conocen su enfermedad tienen más alta autoestima que los que viven en la ignorancia⁴⁶⁴. En general, los niños pequeños si están asintomáticos, son los más interesados en saber qué les va a ocurrir en un futuro inmediato. Los de más edad tienen una mayor capacidad para comprender la naturaleza y consecuencias de su enfermedad. En ese momento, no necesitan ser informados de su diagnóstico, pero sí saben que están enfermos y la enfermedad debe de ser discutida con ellos. Si conocen su diagnóstico, todos los esfuerzos deben de ser dirigidos a hacerles comprender y dirigir sus temores y sensaciones en la dirección adecuada. La Academia Americana de Pediatría insiste en que la revelación de la infección VIH debe de hacerse en la edad escolar. Los profesionales y los padres deben de hacer considerables esfuerzos para facilitar el encuentro con la enfermedad, sobre todo en los niños en los que su estado requiere hospitalizaciones frecuentes. Los adolescentes deben conocer su estado y tienen derecho a ser informados de las consecuencias de muchos aspectos de su salud, haciendo especial hincapié en el comportamiento sexual.

Es necesario plantear desde etapas tempranas información para conseguir una sexualidad saludable y preparar a los adolescentes para una vida independiente en el futuro. Hay una imperiosa necesidad de mayor preparación del personal de salud en el área del adolescente con enfermedades crónicas.

Algunos Centros tienen psicólogos de apoyo y otros no. Las familias necesitan ayuda a la hora de la revelación que debe de ser individualizada y adaptada al tipo de familia y su cultura⁴⁶⁵. No es fácil encontrar las palabras correctas para decirle a un niño de 4, 8 ó 13 años la naturaleza de esta enfermedad. Existen varias fuentes como videos, libros y artículos para facilitar este proceso (<http://pedhivaid.org>).

10.1. Métodos para mejorar el cumplimiento

Es importante que intentemos mejorar el cumplimiento de la pauta terapéutica antirretroviral en el niño (tabla XV) ya que de ello va a depender que llegue a la vida adulta con una buena calidad de vida. Es muy difícil motivar al niño pequeño a tomar una medicación que muchas veces es de sabor desagradable. Si se le fuerza los padres o tutores lo pueden vivir incluso como una agresión⁴⁶⁶.

Tabla XV. Métodos para mejorar el cumplimiento

-Información al paciente (padres o tutores) con objeto de percibir la importancia del tratamiento para su vida y el peligro del desarrollo de resistencias.
-Considerar actividades diarias del niño (coincidir con rutinas) Desayuno, limpieza de dientes. evitando interferir con el juego u otras actividades lúdicas
-Adaptar las necesidades en las vacaciones, campamentos etc.
-Cuando la edad lo permita pasar a posologías más cómodas
-Solicitar equipos de apoyo psicosocial
-Si es posible, tener en cuenta el sabor del jarabe, tamaño de píldoras y administración con comidas ligeras o grasa. Incluso darlos con cremas de cacao o zumos.

10.2. Repercusiones psicológicas de los fármacos antirretrovirales

Antes que nada hay que aclarar que se han atribuido al TARGA trastornos y patologías como insomnio; pesadillas; despertar precoz; tensión muscular...y un largo etc. cuyo origen no se ha demostrado con estudios científicos. Puede existir una situación subyacente de DEPRESIÓN, por las características del propio paciente tales como: diagnóstico reciente de VIH, situación familiar; sociolaboral; de pareja...etc. Este contexto singular puede verse agravado por la toma de la medicación y el cambio de hábitos, lo que enfatizaría la sintomatología depresiva de base.

A pesar de todo existen trabajos que asocian trastornos ansiosos-depresivos con: EFV⁴⁶⁷; ABC⁴⁶⁸; ZDV y Ddl.

Tabla XVI. Repercusiones psicológicas de los fármacos antirretrovirales		
AN	<u>Neuropsicológicos</u>	
ZDV	Cefalea severa, malestar, vértigo	
ddl	Cefalea, cansancio, insomnio, Convulsiones , neuropatía periférica	Ansiedad, irritabilidad, depresión
FTC	Cefalea, neuropatía periférica, insomnio,	
D4T	Cefalea, neuropatía periférica	Ansiedad, insomnio, depresión
3TC	Cefalea, neuropatía periférica, insomnio	Malestar
TDF	Cefalea, mareos, fatiga	

ddC	Cefalea, malestar, insomnio, confusión	
	Convulsiones, neuropatía periférica	
ABC	Cefaleas	

Tabla XIV:- Continuación

NN		<u>Neuropsicológicos</u>
EFV	Mareos, vértigos, cefalea, fatiga, ataxia, hipoestesia, parestesia, convulsiones, malestar confusión, neuropatía periférica, dificultad en el habla. Los síntomas del SNC aparecen durante el 1º-2º día y generalmente se resuelven a las 2-4 semanas.	Depresión, somnolencia, apatía amnesia, insomnio, nerviosismo, Agitación, déficit de atención, alucinaciones, ansiedad, euforia, despersonalización, psicosis, Labilidad emocional,
NVP	Cefalea, fiebre	

Tabla XIV:- Continuación

IP		<u>Neuropsicológicos</u>
APV	Cefalea parestesias, parestesia oral fatiga	Depresión
ATV	Cefalea, mareos, fatiga	Ansiedad, somnolencia, alteraciones del sueño, depresión,
FPV	Cefalea, mareo, parestesia oral /perioral, fatiga	Depresión
IDV	Cefalea, malestar, vértigo	Insomnio, somnolencia
LPV/r	Cefalea, insomnio, ataxia, confusión, vértigo, encefalopatía, somnolencia, Neuropatía, Neuritis periférica, temblores, parestesias,	Alteraciones del sueño, agitación, amnesia, ansiedad, depresión, labilidad emocional, nerviosismo
NFV	Cefalea, convulsiones	Déficit de atención, depresión
RTV	Cefalea, malestar, vértigo, insomnio, somnolencia	Pensamientos anormales

SQV	Cefalea, confusión, convulsiones, ataxia,	
TPV	Vértigo, déficit atención, cefalea, elentecimiento, cambios de humor	
T20	Cefalea, neuropatía periférica	Insomnio, depresión

Aproximadamente un 25% de los niños con infección VIH en edad escolar tienen problemas emocionales y psicológicos (Bacchanas PJ 2001). El diagnóstico correcto de depresión en pacientes pediátricos tiene grandes dificultades ya que la gran mayoría se diagnostican erróneamente basándose en problemas de fracaso escolar; adaptativos (mal comportamiento); Insomnio; TDHA...etc. Como consecuencia no son tratados adecuadamente y es comprensible que consideren la muerte como una opción, sobre todo en la adolescencia (Quintanilla com.mx/26505.html). Sería fundamental la creación, en todos los hospitales pediátricos, de equipos multidisciplinarios efectivos.

10.3. Recomendaciones:

- **Los padres y cuidadores de los niños infectados deben ser aconsejados por profesionales de la salud acerca del estado de infección y del mejor momento de la revelación para el niño. En ocasiones este consejo puede tener que ser repetido durante el curso de la enfermedad. (Nivel de evidencia C)**
- **La revelación del diagnóstico debe de ser individualizada, valorando en el niño, su habilidad cognitiva, estado de desarrollo mental, estado clínico y circunstancias socioculturales de la familia y su entorno. Si conocen su diagnóstico, todos los esfuerzos deben de ser dirigidos a hacerles comprender y dirigir sus temores y sensaciones en la dirección adecuada. (Nivel de evidencia C)**
- **El proceso de revelación debe de ser discutido y planeado con los padres y puede requerir un número de visitas adicionales según la capacidad de comprensión y la edad del niño. (Nivel de evidencia C)**
- **Los adolescentes también deben de ser informados del riesgo de contagio a otras personas por mantener relaciones sexuales no**

protegidas y debe aconsejarse el uso del condón para disminuir dicho riesgo. (Nivel de evidencia A)

ANEXO I: CLASIFICACION DE LA INFECCIÓN VIH (CDC)

Tabla 1- Diagnóstico de la infección VIH en niños (CDC.MMWR,1994)

Niños infectados por el VIH

A.- Niños de edad inferior a 18 meses que son seropositivos para el VIH o son hijos de madres infectadas por el VIH y:

- Presentan resultados positivos en dos determinaciones separadas *(excluyéndose sangre de cordón), frente a una o más de las siguientes pruebas:
 - - Cultivo o cocultivo para el VIH
 - - Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el VIH
 - - Antígeno VIH (p24).
-
- cumplen criterios clínicos de diagnóstico de SIDA, basados en la definición de caso de SIDA de 1987 (CDC,1987).

B.- Niños de edad superior o igual a 18 meses hijos de madres infectadas por el VIH o niños infectados por sangre, productos sanguíneos u otros mecanismos conocidos de transmisión (contacto sexual) que:

- Presentan anticuerpos persistentemente positivos para el VIH por enzimoimmuno análisis (EIA-ELISA) y por test confirmatorios (ej. western blot o inmunofluorescencia),
-
- Cumplen cualquiera de los criterios expuestos en A.

Niños expuestos perinatalmente: E

Niños que no cumplen los criterios de infección mencionados hasta ahora, que:

- Son seropositivos por ELISA y test confirmatorios (ej. WB o IFA) y son menores de 18 meses en el momento de efectuar la prueba.
-
- Se desconoce su seroestatus pero son hijos de una madre infectada por el VIH.

Niño serorevertidos: SR

Niños hijos de una madre infectada por el VIH y que :

- Son seronegativos para el VIH (ej: dos o mas ELISAS negativos realizados entre los 6 y 18 meses de edad, o un test negativo después de los 18 meses);
- Y
- No han presentado ninguna otra prueba de laboratorio que evidencie la infección VIH (no han presentado dos pruebas de detección viral positivas, si fueron realizadas)
- Y
- No presentan ninguna condición de definición de SIDA.

*** Ambas determinaciones deben ser realizadas al mes de vida o más allá y al menos una determinación después de los 4 meses. (En la actualidad para favorecer el tratamiento precoz se están valorando estos criterios).**

Tabla 2.-Clasificación clínica de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

CATEGORÍA N: ASINTOMÁTICA

Niños que no presentan signos o síntomas atribuibles a la infección por VIH o aquellos que manifiestan **tan solo una** de las condiciones descritas en la categoría A.

CATEGORÍA A: SINTOMATOLOGÍA LEVE

Niños que presentan **dos o más** de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C.

- Linfadenopatía (>0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral=1 localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media

CATEGORÍA B: SINTOMATOLOGÍA MODERADA

Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH **diferentes** de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo se describen a continuación algunas de las condiciones clínicas de la categoría B:

- Anemia (<8 gr/dL), neutropenia (<1000/mm³), o trombocitopenia (<100.000/mm³) persistentes >30 días.
- Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único).
- Candidiasis, orofaríngea (mugüet), persistente (>2 meses) en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía.
- Infección por Citomegalovirus, con inicio durante el primer mes de vida.
- Diarrea, recurrente o crónica.
- Hepatitis.
- Estomatitis herpética (virus herpes simplex-VHS), recurrente (más de dos episodios en un año).
- VHS bronquitis, neumonitis, o esofagitis que se presentan durante el primer mes de vida.
- Herpes zoster que afecta al menos en dos episodios distintos a más de un dermatoma.
- Leiomiosarcoma.
- Neumonía intersticial linfoide (NIL) o Hiperplasia pulmonar linfoide (HPL).
- Nefropatía.
- Nocardiosis.
- Fiebre persistente (>1 mes).
- Toxoplasmosis, con inicio antes del mes de vida.
- Varicela, diseminada.

Tabla 2 (continuación) Clasificación clínica de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

CATEGORÍA C: SINTOMATOLOGÍA GRAVE

Niños que presentan **alguna** de las condiciones enumeradas en la definición de caso Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) de 1987, a excepción de la NIL.

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un periodo de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres).
- Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones)
- Coccidiomicosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes.
- Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos).
- Encefalopatía (como mínimo uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes con la infección VIH que puedan explicar éstas alteraciones): **a)** Pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual, verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o test neuropsicológicos. **b)** Alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía axial computerizada o resonancia nuclear magnética (se requieren alteraciones importantes en éstas pruebas para el diagnóstico en niños menores de 2 años). **c)** Déficit motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha.
- Infección por herpes simplex con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes , o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida.
- Histoplasmosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de SNC.
- Linfoma de Burkitt, o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diseminada o extrapulmonar.
- Infección por otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Infección por *Mycobacterium avium* complex o *Mycobacterium kansasii*, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Tabla 3. CATEGORIAS INMUNOLÓGICAS BASADAS EN EL RECUESTO DE LINFOCITOS T-CD4+ ESPECIFICOS PARA CADA EDAD EN NUMERO TOTAL Y EN PORCENTAJE.

Categoría inmunológica	EDAD DE LOS NIÑOS					
	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	mL	(%)	ml	(%)	ml	(%)
1: Sin inmunodepresión	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2: Inmunodepresión Moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3: Inmunodepresión severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Tabla 4. Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica(*)

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	N: Asintomática	A: Sintomatología leve	B+: Sintomatología moderada	C+: Sintomatología grave

1: Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2: Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3: Inmunodepresión severa	N3	A3	B3	C3

* Los niños cuya situación serológica para el VIH no está confirmada se clasifican usando la tabla anterior con la letra E (Expuestos perinatalmente) precediendo el código de clasificación correspondiente (Ejemplo: EN2).

+ Las condiciones clínicas de la categoría C y la Neumonía Intersticial Linfoide de la categoría B, deben declararse a los departamentos de sanidad de las Comunidades autónomas y/o al Registro Nacional del SIDA como casos de SIDA.

TABLA I Dosis y Características de fármacos antirretrovirales

Fármaco	Dosis	Toxicidad	Instrucciones especiales
<p>Abacavir (Ziagen®)</p> <p>Presentaciones: solución 20 mg/ml.</p> <p>Comprimidos de 300 mg.</p> <p>Presentación asociada a ZDV asociada y lamivudina (300 mg ZDV/150 mg LMV y 300 mg ABC) (Trizivir®), y comprimidos de 300 mg Lamivudina y 600 mg, abacavir (Kivexa®).</p>	<p>Neonatos y <3m: No hay dosis establecidas y no está aprobado en niños menores de 3 meses de edad.</p> <p>Niños □ 3 meses: 8 mg/kgc/12h, (máximo 300 mg c/12h).</p> <p>Adolescentes: ajuste por peso (dosis máxima 300 mg c/12 horas) o dosis adulto: 300 mg c/12h).</p> <p>Adultos: 300 mg c/12h ó 600 mg c/24h.</p>	<p>Frecuentes: náusea, vómitos, fiebre, cefalea, diarrea, erupción cutánea y anorexia.</p> <p>Reacción de Hipersensibilidad en hasta el 5% de los pacientes, potencialmente grave, en hasta el 5%. Este cuadro incluye como manifestaciones fiebre, astenia-fatiga, malestar, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, y síntomas respiratorios como disnea. Los pacientes pueden presentar linfadenopatías, úlceras mucosas y rash maculopapular-urticario. La reacción de</p>	<p>El paciente y su familia deben ser advertidos sobre la sintomatología de la reacción de hipersensibilidad, interrumpiendo de forma inmediata el tratamiento en caso de que esta se presente.</p> <p>Puede tomarse junto con alimentos o en ayunas.</p>

		hipersensibilidad puede presentarse sin manifestaciones cutáneas y por lo general ocurre durante las primeras 6 semanas de tratamiento.	
<p>Amprenavir (Agenerase®)</p> <p>Preentaciones: solución 15 mg/mL (la solución contiene 550 mg de propilenglicol/mL y 46 UI de vitamina E /mL) Cápsulas de 50 mg y 150 mg..</p>	<p><u>Neonatos/niños:</u> no recomendado en < 4 años.</p> <p><u>Niños/Adolescente</u> <u>S:</u> De 4 a 12 años o de 13 a 16 años con un peso <50 kg: <input type="checkbox"/> En solución: 22.5 mg/kg c/12h o 17 mg/kg c/8h (máx 2.800 mg/día). <input type="checkbox"/> En cápsulas: 20 mg/kg c/12h ó 15 mg/kg c/8h (máx 2.400 mg/día).</p> <p>En niños de 13 a 16 años con un peso <input type="checkbox"/> 50 kg: <input type="checkbox"/> Solución: 1400 mg c/12h (máx 2.800 mg/día). <input type="checkbox"/> Cápsulas: 1200 mg c/12h (máx</p>	<p>Vómitos; nauseas, diarrea, parestesias periorales, exantema y alteraciones de los lípidos. Raros: Sd.Stevens-Johnson (1% pacientes). Lipodistrofia.</p>	<p>No administrar en menores de 4 años, debido al elevado contenido en Vitamina E y propilenglicol de la solución oral.</p> <p>No puede administrarse amprenavir solución y ritonavir solución debido al contenido en etanol de este último fármaco. APV no debe ser administrado junto a una comida grasa, pues ésta disminuye notablemente su absorción. Los pacientes que tomen ddl en solución o comprimidos. Deberán tomar APV al menos 1</p>

	2.400 mg/día). Las presentaciones de amprenavir en cápsulas y solución oral NO son bioequivalentes.		hora antes o después de ddl debido a que el antiácido modificaría su absorción.
Atazanavir (Reyataz®) Presentaciones: cápsulas de 100 mg, 150 mg y 200 mg.	Neonatos: contraindicado en niños menores de 3 meses debido al riesgo de hiperbilirubinemia (no tiene por el momento indicación pediátrica). Dosis pediátricas: su uso no está aprobado en niños. Se encuentra en investigación. Adolescentes (≥16 años)/Adultos. En pacientes que nunca han realizado tratamiento antirretroviral, 400 mg c/24h (2 cápsulas de 200	Frecuente: elevación asintomática de la bilirrubina indirecta (30% de los pacientes), ictericia (10%), cefalea, fiebre, artralgias, depresión, insomnio, discinesias, náuseas, vómitos, diarrea y parestesias. Menos frecuentes son la prolongación del intervalo PR del EKG. Y a alteración de la conducción auriculo-ventricular, por lo general bloqueos de primer grado. Puede presentarse erupción cutánea y redistribución de la grasa corporal.	La administración con alimentos aumenta la absorción del fármaco. Debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones del ritmo cardiaco o que precisen otros fármacos que bloqueen la conducción (bloqueantes canales de calcio, beta-bloqueantes, digoxina, verapamil): Los pacientes que utilicen antiácidos o ddl tamponado, deben tomar ATZ 2 horas antes o 1 hora después de estos fármacos. Los pacientes con hepatitis B o

	<p>mg). En pacientes previamente tratados debe administrarse en combinación con ritonavir ATV/RTV 300/100 mg c/24h (2 cápsulas de ATV de 150 mg/1 de ritonavir). En adolescentes no hay información de dosis de ATV no potenciado.</p>		<p>hepatitis C, o con antecedente de elevación de las transaminasas tiene mayor riesgo de presentar exacerbación tras inicio del tratamiento.</p> <p>Se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática</p>
<p>ddl (Videx®)</p> <p><u>Presentaciones:</u></p> <p>Polvo tamponado para solución oral (debe ser mezclado con antiácido): 10 mg/ml</p> <p>Comprimidos tamp. masticables 25,50,100, y 150 mg</p> <p>Cápsulas gastroresistentes de 125 mg, 200 mg y 400 mg (permiten dosificación una vez/día)</p>	<p><u>Neonatos hasta >4m):</u></p> <p>PACTG 239</p> <p>50 mg/m²/12h.</p> <p><u>Lactantes 4-8 meses:</u> 100 mg/m²/12h.</p> <p><u>Niños edad>8 meses:</u> 90-150 mg/m²/12h.</p> <p><u>Adolescentes y adultos:</u></p> <p>>60 Kg: 400mg/d</p> <p><60 kg: 250 mg/d</p>	<p>Frecuente:</p> <p>diarrea, dolor abdominal, nauseas, vómitos.</p> <p>Menos frecuente:</p> <p>neuropatía periférica, alteraciones electrolíticas, hiperuricemia, pancreatitis, transaminasas; depigmentación retiniana, acidosis láctica (en especial si asocia a estavudina), toxicidad mitocondrial.</p>	<p>La comida disminuye la absorción; su administración debe ser con estómago vacío (1 h antes o 2 h después de comer). La evaluación en niños de la administración en la comida está en estudio.</p> <p>Solución oral:</p> <p>Agitar bien, guardar en nevera: tiempo de conservación 30 días.</p>

<p>Efavirenz (EFV) (Sustiva®)</p> <p>Presentaciones: Cápsulas de 50, 100 y 200 mg. Comprimidos de 600 mg.</p>	<p><u>Dosis en niños:</u> Edad superior a 3 años. No disponible en solución. Administrar una vez al día (noche). Niños entre 10 y <15 Kg:200 mg; Niños 15-<20 kg 250 mg; Niños 20-<25 Kg:300 mg; Niños de 25-<325 Kg:350 mg; Niños 32,5-<40 Kg:400 mg; pacientes de peso \geq40 Kg:600 mg.</p> <p><u>Dosis en adultos:</u> 600 mg/día.</p>	<p><u>Frecuentes:</u> exantema cutáneo, efectos sobre SNC (somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, alteración de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia), documentados en adultos, elevación de las transaminasas. Teratogénico en primates (evitar si embarazo).</p>	<p>Puede tomarse con o sin alimentos. Su biodisponibilidad aumenta un 50% tras una comida rica en grasas. No administrar con comidas ricas en grasas. Las cápsulas pueden abrirse , pero el fármaco tiene gusto a pimienta. Se recomienda administrar antes de acostarse, al menos durante las primeras semanas con el fin de minimizar los efectos sobre SNC.</p>
<p>Emtricitabina (FTC) (Emtriva®)</p> <p>Presentaciones: Solución oral 10 mg/ml Cápsulas de 200 mg. Comprimidos de emtricitabina asociada a tenofovir (200 mg</p>	<p><u>Neonatos y <3 meses:</u> dosis no establecidas. No recomendado. Niños >3 meses: 6 mg/kg c/24h, máx 240 mg de la solución oral. Los pacientes con peso >33 Kg, pueden tomar 1</p>	<p>Poco frecuentes: cefalea, insomnio, diarrea, náusea, erupción cutánea, y pigmentación de palmas y plantas (pacientes no caucásicos). Infrecuente pero potencialmente grave: neutropenia y</p>	<p>No tiene restricciones dietéticas Deben realizarse pruebas diagnósticas para descartar infección por VHB; pues los pacientes con hepatitis B pueden presentar</p>

<p>FTC + 300 mg TNF) (Truvada®)</p>	<p>cápsula del fármaco de 200 mg, equivalente a las dosis máxima de solución oral.</p> <p>Adolescentes (≥ 18 años)/Adultos: 200 mg c/24h en cápsulas, o 240 mg c/24 h de la solución oral.</p>	<p>ácidos láctica.</p>	<p>un brote de la hepatitis si interrumpen el tratamiento. La solución oral puede mantenerse en la nevera, o a temperatura ambiente $>25^{\circ}\text{C}$ si se consume antes de 3 meses.</p>
<p>Enfuvirtide (T20) (Fuzeon®)</p> <p>Presentaciones: Viales de 90 mg</p>	<p><u>Niños >6 años y adolescentes (6-16 años):</u> 2 mg/kg (máx 90 mg) c/12h, vía subcutánea.</p> <p><u>Adolescentes (>16 años)/Adultos:</u> 90 mg c/12h vía subcutánea.</p>	<p>Frecuentes son las reacciones locales en los lugares de inyección. (dolor, eritema, molestias, nódulos, quistes, induración. Equimosis, etc) que no suelen persistir más de 3-7 días. Menos frecuentemente se ha descrito aumento de la frecuencia de neumonía.</p>	<p>Seguir las recomendaciones del fabricante para la reconstitución y administración del fármaco. Una vez reconstituido el vial puede conservarse 24 h en nevera. Debe administrarse subcutáneamente no IM.</p>
<p>Estavudina (d4T) (Zerit®)</p> <p><u>Presentación:</u> Solución 1 mg/ml.</p>	<p><u>Dosis neonatal:</u> 0,5 mg/Kg/12 h. (PACTG 332)</p> <p><u>Dosis en niños:</u> 1 mg/kg/12 horas</p>	<p>Más frecuente: cefalea, alteraciones GI, manchas cutáneas</p> <p>Menos frecuentes</p>	<p>Puede ser administrada con la ingesta.</p> <p>Disminuir la dosis en pacientes con</p>

<p>Cápsulas: 15,20,30 y 40 mg</p>	<p>(peso >30kg)</p> <p><u>Dosis</u> <u>adolescentes</u> <u>y adultos:</u> >60 kg: 40 mg/12h 30-60 kg: 30 mg</p>	<p>(más severas)</p> <p>Neuropatía periférica, pancreatitis, lipoatrofia, toxicidad mitocondrial..</p> <p>Otras: incremento de transaminasas</p>	<p>afectación renal.</p> <p>Solución oral: Agitar bien y guardar en nevera. Tiempo de conservación 30 días.</p>
<p>Fosamprenavir (Telzir® o Lexiva®)</p> <p>Comprimidos de 700 mg.</p> <p>En estudio solución de 50 mg/ml.</p>	<p><u>Neonatos <2 años:</u> dosis no establecidas.</p> <p>Niños >2 años: en estudio dosis utilizadas (30 mg/Kg c12 horas o 18 mg/Kg c12h si se asocia a ritonavir a 3 mg/Kg/12h.</p>	<p>Frecuentes: vómitos, náuseas, diarrea, parestesias periorales, cefalea, erupción cutánea y dislipemias. Se ha descrito Sd. Stevens-Johnson (<1% de los pacientes).</p>	<p>APV, y fosamprenavir son derivados de las sulfonamidas, y deben ser utilizados con precaución en pacientes con alergia a esta familia de fármacos. No precisa de ingesta determinada, y debe ser administrado al menos 1 hora antes o después de la toma de un antiácido o ddl tamponado.</p>
<p>Indinavir (Crixivan®)</p> <p>Presentación: Cápsulas: 200 y 400 mg</p>	<p><u>Neonatos:</u> dosis desconocida y contraindicado.</p> <p><u>Dosis en niños:</u> 350 mg/m²/8 h (escasa</p>	<p>Más frecuentes Náuseas, abdominalgia, cefalea, hiperbilirrubinemia asintomática (10%)</p>	<p>Administrar con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de la comida (puede tomarse con una</p>

	<p>experiencia)</p> <p><u>Dosis</u> <u>adolescentes</u></p> <p><u>Adultos:</u> 800 mg cada 8 h.</p>	<p>Raro:</p> <p>Episodios espontáneos de sangrado en hemofílicos, hiperglucemia y diabetes</p>	<p>comida ligera)</p> <p>Es necesaria una adecuada hidratación para minimizar el riesgo de nefrolitiasis.</p> <p>Si se toma con ddl, tomar al menos con una hora de diferencia y con el estomago vacío.</p> <p>Disminuir la dosis en pacientes con cirrosis</p> <p>Las cápsulas tienden a humedecerse, por lo que deben ser conservadas en su bote original con desecante.</p>
<p>Lamivudina (3TC)</p> <p>(EpiVir®)</p> <p><u>Presentación:</u> Jarabe: 10 mg/ml</p> <p>Comprimidos: 150 mg y 300 mg.</p> <p>Comprimidos de 150</p>	<p><u>Dosis neonatal (<30 días):</u> 2 mg/kg/ c12 horas</p> <p><u>Dosis en niños:</u> 4 mg/kg/12 horas</p> <p><u>Dosis</u> <u>adolescentes</u></p>	<p>Más frecuentes:</p> <p>Dolor de cabeza, fatiga, nauseas, diarrea, dolor abdominal, irritación de piel. Menos frecuentes:</p> <p>Pancreatitis (aparecen en niños con infección VIH</p>	<p>Puede ser administrada con comida.</p> <p>Solución oral: Guardar a temperatura ambiente.</p> <p>Disminución de la</p>

<p>mg, 300 mg Comprimidos de lamivudina asociada a zidovudina (300 mg ZDV/150 mg LMV) (Combivir®) y con abacavir y zidovudina (300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC) (Trizivir®).</p>	<p><u>y adultos:</u> 150 mg/12 h. 300 mg/24 horas.</p>	<p>avanzada en tratamiento con múltiples medicamentos); disminución de neutrófilos, incremento de transaminasas. Ácidosis láctica.</p>	<p>dosis en pacientes con la función renal afectada.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) Presentaciones: Solución 80 mg lopinavir/20 ritonavir por ml. Cápsulas: capsulas blandas 133,3 mg Lopinavir y 33,3 mg ritonavir. Comprimidos: 200 mg LPV/50 mg RTV)</p>	<p><u>Neonatos:</u> el uso de lopinavir/ritonavir en este grupo de edad no está autorizado. En menores de 6 meses está en estudio una dosis de LPV/r 300/75 mg/m² c 12 h. Niños: la dosis establecida si no se asocia a NVP o EFV es de 230/57.5 mg /m² de LPV/r c/12h (máx 400/100 mg c/12h). Y asociado a NVP o EFV: 300/75 mg/m² de</p>	<p>Frecuentes: diarrea, cefalea, astenia, nauseas y vómitos, alteraciones de los lípidos y síndrome de redistribución de grasa.</p>	<p>Administrar con comida. Las comidas ricas en grasa incrementan la absorción de LPV/RTV, en especial de la formulación líquida (pediátrica). Si ddl forma parte del tratamiento será ingerido 1 hora antes o dos horas después de LPV/RTV. Es necesario mantener la solución oral o las cápsulas refrigeradas, que permiten no obstante su</p>

	<p>LPV/r c/12h (máx 533/133 mg c/12h).</p> <p>Adolescentes o adultos: 2 comprimidos o 3 cada 12 horas si se asocia a NVP o EFV.</p>		<p>conservación a temperatura ambiente (<25°C) durante 2 meses.</p> <p>La formulación en comprimidos no tiene restricciones dietéticas y no requiere refrigeración.</p>
<p>Neviparina (NVP)</p> <p>(Viramune®)</p> <p><u>Presentación:</u></p> <p>Suspensión: 10 mg/ml (en estudio)</p> <p>Tabletas: 200 mg</p>	<p><u>Recién nacido(y < 3 meses):</u> 5 mg/kg diarios durante 14 días, más 120 mg/m² cada 12 horas durante 14 días y 200 mg/m² cada 12 horas</p> <p><u>Dosis en niños:</u> 120 a 200 mg/m² cada 12 horas</p> <p>NOTA: Terapia inicial con 120 mg/m² diarios durante los primeros 14 días.</p> <p>**</p> <p><u>Dosis adolescentes y adultos</u> 200 mg cada 12 horas.</p>	<p>Más frecuente: Erupción cutánea (rash-Sd de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica), somnolencia, dolor de cabeza, diarrea, náusea.</p> <p>Inusual: aumento de transaminasas, hepatitis.</p>	<p>Puede ser administrada con comida</p> <p>Puede ser administrada con ddl</p> <p>Para suspensión : debe agitarse bien y conservar a temperatura ambiente.</p>

<p>Nelfinavir</p> <p>(Viracept®)</p> <p><u>Presentación:</u></p> <p>Suspensión oral: 50 mg, o una cucharada rasa (200 mg o una cucharita de te rasa)</p> <p>Tabletas: 250 mg</p>	<p><u>Dosis en neonatos-6 semanas</u></p> <p>(PACTG 353): 40 mg/kg c12h.</p> <p><u>En lactantes <12 meses:</u> 75 mg/Kg c 12h (PENTA-7)</p> <p><u>Dosis en niños >1a:</u> 25 a 30 mg/kg/8 h, 55-60 mg/Kg c12h.</p> <p><u>Dosis adolescentes adultos:</u> 750 mg/8 horas, o 1250 mg/12 h.</p>	<p>Más frecuente:</p> <p>Diarrea, náuseas, vómitos y dolores de cabeza, más comunes en pacientes que reciben zidovudina.</p> <p>Menos frecuentes:</p> <p>Astenia, dolor abdominal, manchas rojas en la piel.</p> <p>Raro:</p> <p>Hiper glucemia y diabetes</p>	<p>Administrar en la comida para que la absorción sea máxima.</p> <p>En solución oral: Puede ser mezclado con agua, leche, purés (*)</p> <p>No mezclar con ninguna comida ácida o zumos porque resulta poco agradable al gusto.</p> <p>No añadir agua a los botes de solución oral; tiene una cuchara especial con la medida de la dosis.</p> <p>Las tabletas se disuelven en agua y produce una solución que puede ser mezclada con leche o leche chocolateada.</p>
---	--	--	--

<p>Ritonavir (Norvir®)</p> <p>Presentación: Solución oral: 80 mg/ml</p> <p>Cápsulas: 100 mg</p>	<p><u>Neonatos:</u> PACTG 354: 450 mg/m²/c 12h.</p> <p><u>Dosis en niños</u> 350-400 mg/m² c/12h (no exceder 600 mg por toma)</p> <p>Para evitar vómitos o nauseas iniciar con dosis de 250mg/m²/12 h y una vez tolerada, aumentar poco a poco hasta alcanzar las dosis plenas, en un mínimo de 5 días⁺</p> <p><u>Dosis adolescentes y adultos:</u> 600 mg/12 horas</p>	<p>Más frecuente: Nauseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, anorexia.</p> <p>Menos frecuentes: Parestesias peri-orales, aumento de transaminasas</p> <p>Raro: Episodios de sangrado espontáneo en hemofílicos, pancreatitis, aumento de niveles de triglicéridos y colesterol, hiperglucemia y diabetes</p>	<p>La administración con comida aumenta la absorción. Si se toma con ddl debe ser administrado al menos con 2,5 horas de diferencia.</p> <p>Las cápsulas deben ser guardadas en la nevera.</p> <p>Solución oral: Debe ser guardada en la nevera y en el bote original; puede ser guardada en una habitación a temperatura ambiente si se toma en menos de 30 días.</p>
<p>Saquinavir</p> <p>(Invirase®, Fortovase®)</p> <p><u>Presentación</u> Cápsulas gel duras: 200 mg, VCápsulas de</p>	<p><u>Neonatos</u> Dosis desconocida</p> <p><u>Niños</u> Dosis no establecidas.</p> <p><u>Dosis adolescentes y</u></p>	<p>Más frecuente: Diarrea, molestias abdominales, dolor de cabeza y nauseas.</p> <p>Raro: Episodios de</p>	<p>Administrar durante las dos horas antes de la comida, aumenta su absorción.</p> <p>La exposición al sol puede causar</p>

<p>gel blandas 200 mg. Comprimidos recubiertos de 500 mg.</p>	<p><u>adultos</u>: cápsulas de gelatina blanda (Fortovase®): 1200 mg c/8h o 1600 mg c/12h. Saquinavir en cápsulas duras (Invirase®) sólo debe ser utilizado en combinación con RTV (SQV/RTV 1000/100 mg c/12h).</p>	<p>sangrado espontáneo en hemofílicos, hiperglucemia y diabetes.</p>	<p>reacciones de fotosensibilidad y se recomienda cremas y ropas protectoras</p>
<p>Tenofovir (Viread®) Comprimidos de 300 mg. Comprimidos asociado a emtricitabina (200 mg FTC+300 tenofovir) (Truvada®)</p>	<p><u>Neonatos y niños <18 años</u>: su uso no está autorizado. Se encuentra en fase de investigación a las dosis de 8 mg/kg/día en niños de 2 a 8 años en suspensión y a partir de 8 años: 175-210 mg/m² de superficie corporal (6 mg/Kg) una vez al día, hasta un máximo de 300 mg. <u>Adolescentes (<18 años)</u>/Adultos: 300</p>	<p>Más comunes: náuseas, diarrea, vómitos y flatulencia. Menos frecuentes: acidosis láctica. En experimentación animal se ha descrito osteomalacia. Disminución de la densidad ósea. Toxicidad renal con disminución del aclaramiento de creatinina, glucosuria, proteinuria, calciuria e hipofosfatemia.</p>	<p>Ingesta no dependiente de las comidas. Cuando se coadministra con ddI en cápsulas, puede administrarse en ayunas o con una comida ligera. Si la formulación del ddI es en comprimidos, éste sólo permite su administración en ayunas. Los pacientes hepatitis B pueden presentar una exacerbación de su hepatitis</p>

	mg una vez al día.		cuando interrumpen el tratamiento con tenofovir.
<p>Tipranavir (Aptivus®)</p> <p>Presentación: Cápsulas de 250 mg,</p> <p>En estudio solución oral 100 mg/ml.</p>	<p><u>Neonatos. No aprobado para este grupo de edad.</u></p> <p><u>Niños >2-18 años (PACTG 1051), tripanavir asociado a ritonavir, 375 TPV/ 150 mg RTV/m² c/12 horas.</u></p> <p><u>Adolescentes (>13 años, y peso >50 kg/Adultos).</u></p> <p>Tripanavir 500 mg asociado a 200 mg RTV c/12h.</p>	<p>Diarrea; náuseas; fatiga, cefalea, erupción cutánea, elevación: enzimas hepáticos, colesterol y triglicéridos</p>	<p>Administrar junto con alimentos o con una comida ligera, pues incrementa la absorción.</p> <p>Tipranavir es un derivado de las sulfonamidas y debe tenerse en cuenta en personas con alergia a estos fármacos. Las cápsulas deben mantenerse refrigeradas, a temperatura ambiente (>25°C) deben ser utilizadas antes de dos meses. Dado que puede producir alteración hepática los pacientes en tratamiento con este fármaco deberán seguir controles bioquímicos frecuentes</p>

<p>Zidovudina (ZDV, AZT)</p> <p>(Retrovir®)</p> <p><u>Presentación:</u></p> <p>Jarabe: 10 mg/ml</p> <p>Cápsulas: 100 mg, 250 mg.</p> <p>Tabletas: 300 mg</p> <p>Infusión iv.: 10 mg/ml.</p> <p>Comprimidos de ZDV asociada a lamivudina (300 mg ZDV/150 MG LMV) (Combivir®) y con abacavir y lamivudina 300 mg ZDV/150 LMV/300 ABC) (Trizivir®)</p>	<p><u>Neonatos y <6s:</u></p> <p>oral: 2 mg/Kg/6h, ó 4mg/Kg/12 h. (1,5 mg/Kg y dosis si se utiliza la vía iv)</p> <p>Prematuros: 1.5 mg/kg iv o 2 mg/kg oral, administrados c/12h desde el nacimiento hasta las 2 semanas (en neonatos con una edad gestacional <input type="checkbox"/> 30 semanas) o hasta las 4 semanas (en neonatos con una edad gestacional < 30 semanas) y luego aumentar a 2 mg/Kg c/8 horas, hasta completar las 6 semanas de profilaxis.</p> <p><u>Niños >6 semanas:</u> oral: 160 mg/m² cada 8 horas.</p> <p>Actualmente, aún sin indicación de la FDA, se utiliza a</p>	<p>Más frecuente:</p> <p>Toxicidad hematológica, incluye granulocitopenia y anemia , dolor de cabeza.</p> <p>No frecuente:</p> <p>miopatía, miositis, toxicidad hepática y acidosis láctica.</p>	<p>Puede ser administrado con la comida.</p> <p>Bajar la dosis en pacientes con afectación renal severa.</p> <p>Granulocitopenia o anemia puede ser necesaria la interrupción de la terapia,</p> <p>Se indica la reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática importante.</p> <p>**</p> <p>Solución intravenosa: Conservación en nevera 24 horas.</p>
--	---	--	---

	<p>dosis entres 180-240 mg/ m² c/12h.</p> <p>Intravenoso (infusión continua) 20 mg/m²/hora</p> <p><u>Dosis</u> <u>adolescentes y</u> <u>adultos:</u> 200 mg o 300 mg/12 h.</p>		
--	--	--	--

Tabla II: **Precio individual de los diferentes antirretrovirales comercializados en España y algunas combinaciones en dosis única.**

Fármaco	Presentación	Coste/unidad o coste/mL (precio/mg) ¹	Posología (Coste tratamiento en adultos/adolescentes/día)	Posología ² (Coste tratamiento en niños/día)
Abacavir ZIAGEN®	Comprimidos recubiertos 300 mg Solución oral 20 mg/mL	3,76 (0,012) 0,25 (0,012)	600 mg/24h (7,52)	8 mg/Kg/12 h (0,20/kg)
Didanosina VIDEX®	Cápsulas gastroresistentes 125 mg Cápsulas gastroresistentes 200 mg Cápsulas gastroresistentes 250 mg	1,61 (0,012) 2,57 (0,012) 3,21 (0,012) 5,14 (0,012) 0,31	Según peso (kg): < 60: 250 mg/24h (3,21) ≥ 60: 400 mg/24h (5,14)	Si > 6 años ³ : 240 mg/m ² /día (3,08/m ²)

	Cápsulas gastroresistentes 400 mg Comprimidos 25 mg Comprimidos 50 mg Comprimidos 100 mg Comprimidos 150 mg Comprimidos 200 mg Polvo no tamponado 2 g	(0,012) 0,62 (0,012) 1,24 (0,012) 1,86 (0,012) 2,49 (0,012) 0,21 (0,012)		Si < 6 años: 240 mg/m ² /día (2,97/m ²)
Lamivudina EPIVIR®	Comprimidos cubierta pelicular 150 mg Comprimidos cubierta pelicular 300 mg Suspensión oral 10 mg/mL	2,45 (0,016) 4,91 (0,016) 0,16 (0,016)	300 mg/24h (4,91) 300 mg/24h (4,70)	4 mg/Kg/12h (0,13/kg) 4 mg/Kg/12h (0,13/kg)
Emtricitabina EMTRIVA®	Cápsulas 200 mg Solución oral 10 mg/mL (cáps. de 200 mg = 240 mg de solución)	4,91 (0,024) 0,20 (0,020)	200 mg/24h (4,91) 240 mg/24h (4,84)	Si peso > 33 kg: 200 mg/24h (4,91) 6 mg/Kg/24h (0,12/kg)

Estavudina ZERIT®	Cápsulas 15 mg Cápsulas 20 mg Cápsulas 30 mg Cápsulas 40 mg Suspensión oral 1mg/mL	2,32 (0,15) 2,41 (0,20) 2,52 (0,084) 2,60 (0,065) 0,11 (0,11)	Según peso (kg): < 60: 30 mg/12h (5,04) ≥ 60: 40 mg/12h (5,21)	Según peso (kg): ≥ 30: igual a dosis de adulto < 30: 1 mg/kg/12h (0,22/kg)
Tenofovir VIREAD®	Comprimidos 300 mg	9,62 (0,03)	300 mg/24h (9,62)	No recomendado en ficha técnica en < 18 años Dosis pediátrica en investigación n ⁴ : 2-8 años: 8 mg/kg/24 h (0,26/kg) > 8 años: 210 mg/m ² /día (6,73/m ²)
Zidovudina ⁵ RETROVIR® ZIDOVUDINA COMBINO PHARM®	Cápsulas 100 mg Cápsulas 250 mg Comprimidos recubiertos 300 mg Suspensión oral 10mg/mL	0,68 (0,006) 1,64 (0,006) 1,97 (0,006) 0,064 (0,006)	500-600 mg/24h (3,27-3,94)	360-480 mg/m ² /24h (2,3-3,07/m ²)

	Solución perfusión iv 10mg/mL			
Efavirenz SUSTIVA®	Cápsulas 50 mg Cápsulas 100 mg Cápsulas 200 mg Comprimidos cubierta pelicular 600 mg	0,72 (0,014) 1,44 (0,014) 2,87 (0,014) 8,83 (0,014)	600 mg/24 h (8,83)	Según peso(kg): 13-<15: 200 mg/24h (2,87) 15-<20: 250 mg/24 h (3,59) 20-<25: 300 mg/24h (4,31) 25-<32,5: 350 mg/24h (5,03) 32,5-<40: 400 mg/24h (5,74) ≥ 40: 600 mg/24h (8,83)
Nevirapina VIRAMUNE®	Comprimidos 200mg Suspensión oral 10 mg/mL	3,33 (0,017) 0,17 (0,017)	200 mg/12 h (6,6) 200 mg/12 h (6,8)	150-200 mg/m ² /12 h (5,1-6,8/m ²)
Amprenavir AGENERASE®	Cápsulas blandas 50 mg Cápsulas blandas 150	0,31 (0,006) 0,94 (0,006)	Si > 12 años (>50 Kg): 600 mg + 100 mg RTV/12h (9,01)	Si 4-12 años (o 13-16 años con peso < 50 kg) 20 mg/Kg/12h (0,25 x Kg)

	mg Suspensión oral 15 mg/mL (La biodisponibilidad de la solución oral es 14% inferior a la biodisponibilidad de las cápsulas por lo que no existe equivalencia mg - mg).	0,11 (0,007)		Si > 4 años, 17 mg/Kg/8h (0,36/kg) o 22,5 mg/kg/12 h (0,32/kg)
Atazanavir REYATAZ®	Cápsulas 100 mg Cápsulas 150 mg Cápsulas 200 mg	7,27 (0,072) 7,27 (0,048) 7,27 (0,036)	300 mg +100 mg RTV/24 h (15,30).	No recomendado en ficha técnica para menores de 18 años
Fosamprenavir TELZIR®	Comprimidos recubiertos 700 mg Suspensión oral 50 mg/mL	5,28 (0,007) 0,37 (0,007)	700 mg + 100 mg RTV/12h (12,06)	Si peso > 39 Kg: 700 mg + 100 mg RTV/12h (12,06) Peso (25-39) kg: 18 mg/kg

				+3 mg/kg RTV /12h (0,27/Kg + 0,044/Kg)
Indinavir CRIXIVAN®	Cápsulas 200 mg Cápsula 400 mg	0,73 (0,004) 1,45 (0,004)	800 mg/8 h (8,7) 800 mg/8h (8,7) 800 mg + 200 mg RTV/12 h (8,8)	500 mg/m ² /8h (5,4/m ²) 500 mg/m ² /8h (5,4/m ²)
Lopinavir/Ritonavir KALETRA®	Cápsulas gelatina blanda (133,3/33,3) Comprimidos recubiertos (200/50) Solución oral (80/20)/mL	2,02 3,33 1,21	(400/100)/12 h (12,12) (400/100)/12 h (13,33) (400/100)/12 h (12,12)	Utilizar sol. oral Si s.c. >1,3 m ² ó >40 kg: (400/100)/1 2 h (13,33) Si s.c. <1,3 m ² ó <40 kg: (230/57,5) mg/ m ² /12 h (6,96/m ²)
Saquinavir INVIRASE®	Comprimidos recubiertos 500 mg Cápsulas gelatina dura 200 mg	2,53 (0,005) 0,99 (0,005)	1000 mg + 100 mg RTV/12h (11,63) 1000 mg + 100 mg RTV/12h (11,49)	No recomenda do en ficha técnica
Tipranavir APTIVUS®	Cápsulas de gelatina blanda 250 mg	5,87 (0,023)	500 mg + 200 mg RTV/12h (26,5)	No recomenda do en ficha técnica
Ritonavir (RTV)	Cápsulas 100	0,75	600 mg/12 h (9) ⁶	

NORVIR®	mg Solución oral 80mg/mL	(0,007) 0,60 (0,007)		350-450 mg/m ² /12 h (2,45- 3,15/m ²)
Darunavir PREZISTA®	Comprimidos recubiertos 300 mg	5,5 (0,018)	600 mg + 100 mg RTV/12h (23,5)	
Enfuvirtide FUZEON®	Viales 90 mg/mL	25,42 (0,28)	90 mg/12 h (50,84)	6-16 años: 2 mg/kg/12 h (25,42) ⁷ > 16 años: dosis de adultos
Combinaciones: (COMBIVIR®) Zidovudina + Lamivudina	Comprimidos recubiertos 300/150 mg	4,84	(300/150) mg/12h (9,68)	No recomenda do en Ficha técnica para < 12 años
(TRUVADA®) Emtricitabina + Tenofovir	Comprimidos 200/300 mg	14,42	(200/300) mg/24 h (14,42)	No recomenda do en Ficha técnica para < 18 años
(KIVEXA®) Abacavir + Lamivudina	Comprimidos recubiertos 600/300 mg	11,85	(600/300) mg/24 h (11,85). No recomendado si peso < 40 Kg	No recomenda do en Ficha técnica para < 18 años
(TRIZIVIR®) Zidovudina + Lamivudina + Abacavir	Comprimidos recubiertos 300/150/300 mg	8,17	(300/150/300)/12 h (16,34)	No recomenda do en Ficha técnica para < 12

				años
				No recomenda do en Ficha técnica para < 18 años

¹Coste en base a precio de venta del laboratorio (P.V.L). (€). ²Más allá del periodo neonatal. ³Calculado en base al precio de las cápsulas gastroresistentes. ⁴Calculado según precio del comprimido. ⁵Calculado en base a la presentación comercial más económica. ⁶Generalmente administrado como potenciador (booster) de otros inhibidores de proteasa (ver precio combinado para cada uno de ellos). ⁷La solución reconstituida tiene una estabilidad microbiológica de 24 horas a temperatura entre 2 y 8°C.

Tabla III. Coste diario en euros por kg de algunas combinaciones de tratamiento antirretroviral frecuentes en pediatría.

	Coste de AN	LPV/r	NVP	EFV	ATV/r	FPV/r	SQV/r	TPV/r	DRV/r	T20 ¹
ZDV ² + 3TC/FTC ³	0,17/kg ⁴	7,17/kg ⁵	6,17/kg	4,47/kg	23,7	0,5/kg ⁶ 20,4 ⁷	19,9	34,9	31,9	25,4/día
ZDV + ddl	0,11/kg	7,11/kg	6,11/kg	4,41/kg	24,3	0,42/kg 21	20,5	35,5	32,5	25,4/día
ZDV + ABC	0,25/kg	7,25/kg	6,25/kg	4,55/kg	26,4	0,56/kg 23,1	22,6	37,6	34,6	25,4/día
FTC/3TC + TDF ⁷	14,4	27,1	21,1	23,2	29,7	26,4	25,9	40,9	37,9	50,8
3TC/FTC + ddl	0,18/kg	7,18/kg	6,18/kg	4,48/kg	24,3	0,49/kg 21	20,5	35,5	32,5	25,4/día
3TC/FTC + ABC	0,32/kg	7,32/kg	6,32/kg	4,62/kg	27,6	0,63/kg 24,3	23,8	38,8	35,8	25,4/día

¹T20 puede asociarse a diferentes combinaciones. Como ejemplo, el incremento del coste diario en adultos variaría entre 47,2 euros comparado con ZDV y 24,3 euros comparado con TPV/r. ²Cuando existe un rango de dosis se muestra la media. ³3TC y FTC tienen un precio similar. ⁴Cálculo del precio convertido a kg; 1,73 m²=70 kg. ⁵Coste de la triple terapia. ⁶FPV: solución de 25-39 kg. ⁷Dosis de adulto en las combinaciones en las que algún fármaco no está aprobado en pediatría.

ANEXO IV: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Gran parte de los FAR, en especial los NN y los IP, tienen gran número de interacciones medicamentosas por su carácter inhibitor o inductor enzimático, que en ocasiones tiene relevancia clínica. Las interacciones farmacocinéticas más importantes son debidas a la interacción de algunos FAR con el citocromo p450, por lo que pueden actuar como inductores o inhibidores de sus isoenzimas principales. Se recomienda consultar una guía de posibles interacciones medicamentosas antes de prescribir un fármaco nuevo a un paciente en TARV. También se recomienda consulta cuando se combinan diferentes FAR por su posible interacción.

Se incluye una tabla específica que debe complementarse con otras fuentes. Esta información está disponible *on line* en www.hiv-druginteractions.org Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

TABLA. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (AN)

	Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
--	---------------------------	------------------------------	------------------------------------	----------------------

FTC Emtriva®	3TC	Cidofovir: ↓ aclaramiento 3TC y FTC	TDF ZDV ABC ddI d4T IP: todos Maraviroc NVP EFV Raltegravir Elvitegravir Enfuvirtide Etravirina (TMC-125) Famciclovir	No recomendado ddC
-----------------	-----	---	--	-----------------------

<p>3TC Epivir®</p>	<p><u>Cotrimoxazol</u>: a dosis elevadas aumenta el riesgo de ototoxicidad Foscarnet FTC Ganciclovir</p>	<p>Cidofovir: ↓ aclaramiento 3TC y FTC</p>	<p>ZDV d4T ddl IP: todos Maraviroc NVP EFV Enfuvirtide Etravirina Raltegravir Elvitegravir Ranitidina</p>	
<p>ZDV Retrovir®</p>	<p>d4T</p>	<p><u>Ganciclovir</u>: toxicidad hematológica. Cuidado con otros <u>fármacos hematotóxicos</u> como <u>TMP-SMX</u>, <u>dapsona</u>, <u>pirimetamina</u>, <u>ribavirina</u> o <u>anfotericina</u>. <u>Interferon</u>: podría ↑ ZDV <u>TPV</u>: podría ↓ niveles ZDV <u>Valproato</u>: ↑ 79% de ZDV <u>Fluconazol</u>: ↑ 74% de ZDV <u>Probenecid</u>: ↑ 80% de ZDV Cidofovir: se recomienda ↓ ZDV a la mitad</p>	<p>3TC ABC Aciclovir Atovacuna Azitromicina ddl EFV Elvitegravir Enfuvirtide Etravirina Foscarnet FTC IP¹: todos Maraviroc Megestrol NVP Paracetamol Ranitidina Rifampicina Rifabutina</p>	

¹ Salvo posible interacción con TPV.

ddl Videx®	Alopurinol: duplica niveles de ddl Ribavirina ² TDF ³	<u>ATV</u> ↓ 87% niveles de ddl si comprimidos tamponados (no con cápsulas entéricas). Separar 1-2 horas (y con <u>IDV</u> y <u>IPV/r</u>) Evitar fármacos que inducen <u>neuropatía</u> : <u>dapsona</u> , <u>isoniazida, etc.</u>	3TC Dapsona EFV Elvitegravir Enfuvirtide Etravirina Foscarnet FTC Isoniacida Loperamida Maraviroc Metoclopram NVP Raltegravir Ranitidina Rifabutina ZDV	Interacción potencial con todos los <u>IP</u> D4T ⁴
---------------	---	--	---	--

² Posible inhibición de la fosforilación intracelular con d4T, no visto en pacientes coinfectados con VIH-VHC. Con d4T o ddI podría ↑ riesgo de toxicidad mitocondrial.

³ Riesgo de fracaso terapéutico con CD4 bajos y viremias altas. Riesgo de acidosis láctica y pancreatitis: ↑ niveles de ddI.

⁴ Incremento del riesgo de lipoatrofia, especialmente en terapias de inicio y mujeres embarazadas. También ↑ riesgo de acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía.

<p>TDF Viread®</p>	<p>ATV no potenciado ddl³</p>	<p>Nefrotoxicidad posible asociado a <u>CyA</u> o <u>tacrólimus</u> o aminoglucósidos ,cidofovir,foscarnet, anfotericina b deoxicolato Cuidado con <u>fármacos</u> <u>nefrotóxicos.</u></p>	<p>ZDV 3TC FTC ABC D4T EFV NVP ATV/r IP: todos⁵ Maraviroc Raltegravir Elvitegravir Enfuvirtide Etravirina Famciclovir Ribavirina Rifampicina</p>	<p>Como <u>terapia de</u> <u>inicio</u> se <u>desaconseja</u>: TDF/3TC/ABC TDF/3TC/ddl Posible interaccion con LPV,ATV</p>
------------------------	--	---	---	---

⁵ Monitorizar toxicidad renal cuando administrado con RTV.

D4T Zerit®	ddi ³ ZDV	Ribavirina ³ Evitar fármacos que ↑ neuropatía: <u>dapsona</u> , <u>isoniazida</u> , etc	3TC FTC TDF EFV NVP Enfuvirtide Etravirina (TMC-125) IP: todos Maraviroc Raltegravir Elvitegravir Foscarnet Ganciclovir Claritromicina	
ABC Ziagen®		Evitar <u>TPV/r</u> : podría ↓ 44% niveles ABC	NVP EFV IP: todos ⁶ Maraviroc Elvitegravir Enfuvirtide Etravirina	<u>Evitar combinar con</u> : TDF/3TC TDF/FTC <u>Precaución</u> al iniciar con NN al poder confundirse la reacción de hipersensibilidad con alergia a éstos

No análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NN)

⁶ Interacción posible con LPV y TPV.

<p>EFV Sustiva®</p>	<p>Amodiaquina Anticonceptivos orales Astemizol Bepiridil Bupropion Cisapride Derivados ergotam. Etravirina (TMC-125) Fluvastatina Midazolam Pimocida SQV⁷ Terfenadina Triazolam Voriconazol</p>	<p><u>Rifampicina</u> y <u>rifabutin</u> podrían disminuir niveles <u>Claritromicina</u>. ↓ 40% niveles de este antibiótico <u>Carbamacepina</u> ↓ 47% de ambos. ↓ niveles de <u>hipolipemiantes</u> Posible ↓ niveles de <u>tacrolimus</u> y <u>CyA</u>. ↓ 30% AUC de <u>IDV</u>. ↓ 35% AUC de <u>APV/FPV (Usar FPV/r)</u>. ↓ 20-50% niveles de <u>LPV</u>. ↓ niveles de <u>ATV</u>. Usar <u>ATV/r</u>. No recomendado SQV+APV No combinar con NVP Monitorizar los niveles de <u>anticoagulantes orales</u>. Monitorizar toxicidad y eficacia de <u>antiarrítmicos</u>. Utilizar con cautela o a dosis</p>	<p>AAS Amitriptilina Anfotericina B Antiácidos Antivirales: mayoría Atovacuona Azitromicina B-Bloqueantes: mayoría Cetiricina Ciprofloxacino Clindamicina Cloroquina Clorpromacina Dapsona Domperidona Doxorrubicina Enfuvirtide Eritromicina Estreptomina Etambutol Flucitosina Fluconazol Fluoxetina Gabapentina Haloperidol Ibuprofeno Isoniacida Lamotrigina Lansoprazol Lorazepam Mefloquina Morfina Metronidazol AN Omeprazol Ondansetron Oxacepam Paracetamol Paroxetina</p>	<p>Vigilar clínica del SNC al combinar con <u>interferón</u> Precaución al iniciar con ABC al poder confundirse el exantema alérgico con la reacción de hipersensibilidad a aquél Otros <u>permitidos</u>: Clofibrato. Gemfibrozil Budesonida Fluticasona Megestrol</p>
<p>⁷ Puede combinarse con dosis habituales si se asocia con RTV.</p>				

<p>NVP Viramune®</p>	<p>Anticonceptivos orales Carbamacepina. Etravirina (TCM-125) Fenitoína Fenobarbital Ketoconazol Rifampicina SQV⁸ Voriconazol</p>	<p><u>Claritromicina</u>. ↓ 35% niveles de este antibiótico <u>Rifampicina</u> podría ↓ niveles. Mejores <u>hipolipemiantes</u>: pravastatina, rosuvastatina Posible ↓ CyA, tacrolimus, sirolimus y prednisona. <u>Fluconazol</u> puede ↑↑ los niveles, así como la hepatotoxicidad ↓ 30% AUC de <u>IDV</u>. ↓ AUC de <u>APV</u>. ↓ 20-25% niveles de <u>LPV</u> ↓ niveles de <u>ATV</u>. Usar ATV/r. <u>No combinar con EFV</u> Monitorizar toxicidad y eficacia de <u>antiarrítmicos</u>. ↓ niveles fármacos <u>disfunción eréctil</u> (individualizar) Monitorizar los niveles de <u>anticoagulantes orales</u>.</p>	<p>Similar a EFV con las siguientes diferencias: <u>Posible interacción</u>: Eritromicina <u>No interacción</u>: Cimetidina DRV FPV Loratadina NFV RTV Pravastatina Rifabutina</p>	<p>No es previsible interacción importante con <u>TPV</u>. <u>Sulfamidas</u>. No iniciar simultáneamente por la posibilidad de exantema. Precaución al iniciar con ABC al poder confundirse el exantema alérgico con la reacción de hipersensibilidad a aquél.</p>
<p>⁸ En cápsulas duras (Invirase) puede utilizarse si se combina con RTV (↓ los niveles de SQV).</p>				

- Monitorizar niveles de ciclosporina con EFV y NVP.
- Aumentan la toxicidad de la cocaína.
- NVP aumenta niveles de etinilestradiol y EFV los disminuye.

Inhibidores de la fusión (IF)

Enfuvirtide (T20) Fuzeon®	No posee interacciones clínicamente significativas
---------------------------------	--

Inhibidores de la proteasa (IP)

<u>Interacciones comunes a IP</u>	<u>Fármacos contraindicados</u>	Pueden ↑ niveles de <u>CyA</u> y otros <u>IS</u> : monitorizar	Mejor <u>hipolipemiante</u> : pravastatina.	Algunos IP podrían producir un <u>efecto</u>
Astemizol Cisaprida Derivados ergotamínicos Halofantrina Lumefantrina Midazolam Pimocida Terfenadina Triazolam		Monitorizar niveles con <u>corticoides</u> Existe la posibilidad de interacción con fármacos que se metabolizan por medio de CYP3A4 (ver nota al pie) y otras isoenzimas de la P450. Tener en cuenta <u>interacciones de RTV</u> en las combinaciones de IP. Monitorizar <u>anticoagulantes</u> Suelen ↑ <u>antiarrítmicos</u> : monitorizar	Precaución con <u>antiepilépticos</u> : podrían ↓ niveles de IP. Más adecuados: <u>gabapentina</u> y <u>vigabatrina</u> <u>Fármacos seguros a todos los IP</u> : 3TC AAS ABC (posible con LPV y TPV) ADV (posible con TPV) Anfotericina B Antivirales: mayoría (posible adefovir con SQV) Azitromicina (posible con DRV, NFV y RTV) Cetirizina Ciprofloxacino Clindamicina (posible con RTV) Clofibrato Cloroquina (posible con RTV) d4T Domperidona Doxorrubicina Enfuvirtide (posible con TPV) Estreptomina Etambutol Flucitosina FTC Fluconazol (posible con TPV)	un <u>efecto disulfirán</u> al combinarse con ciertos fármacos (contienen alcohol)

APV Agenerase® Igual que FPV?	Amiodarona Anticonceptivos orales Bepridilo Cisapride Flecainida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Simvastatina Vitamina E Astemizol Diazepam Flurazepam Midazolam Pimocide Triazolam Derivados ergotamínicos	<u>Antiácidos</u> : separar 1 h. Fenitoína, carbameceping y fenobarbital pueden ↓ APV Monitorizar <u>IS</u> <u>Sildenafil</u> ⁹ TPV ¹⁰ No recomendado: Lovastatina, Simvastatina, vitamina E, SQV+EFV	Atovacuna B bloqueantes: atenolol, bisoprolol, propranolol Elvitegravir IDV Lamotrigina Loperamida NFV Pravastatina Rosuvastatina Teofilina Valproato	
---	--	--	---	--

⁹ Puede ↑ los niveles de este fármaco (especialmente IDV, RTV, FPV y SQV), así como los de vardenafilo y tadalafilo, especialmente si asociado a RTV.

¹⁰ Induce la disminución de niveles de varios IP. Probablemente menos marcado con TPV/r. En general no se recomienda asociar con otros IP salvo RTV.

IDV Crixivan®	Alprazolam	Espaciar 1 hora <u>ddl</u> ¹³ ,	Anticonceptivos orales	No hay datos con <u>TPV</u> Evitar <u>zumo de pomelo</u> No recomendado: Lovastatina ,simvastatina.
	Astemizol	<u>omeprazol</u> y	APV (escasos estudios)	
	Cisapride	<u>antiácidos</u>	Atovacuna	
	Carbamacepina	<u>Fenitoína</u> ,	B bloqueantes:	
	Derivados ergotamínicos	<u>carbamecepina</u> y <u>fenobarbital</u> pueden ↓	atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol	
	Midazolam	IDV	Cimetidina	
	Pimocide	<u>Anticoagulantes</u> ¹⁴	Casposfungina	
	Amiodarona	<u>Sildenafil</u> ⁹	Dapsona	
	ATV ¹¹	<u>SQV</u> : antagonismo <i>in vitro</i> y complicado de dosificar.	Eritromicina	
	Carbamacepina	Posible ↑ CyA,	AN (ver ddl)	
	Clozapina	prednisona, tacrolimus y sirolimus	Lansoprazol	
	Etravirina	<u>EFV</u> y <u>NVP</u> : mejor	Loperamida	
	Flecainida	IDV/r	Metronidazol	
	Rifampicina	Gran variabilidad con <u>LPV/r</u>	Paroxetina: antidepresivo de elección	
	Rifapentina	<u>Antiarrítmicos</u> : monitorizar	Pravastatina	
	Simvastatina	Evitar dosis ↑ <u>atorvastatina</u>	Ranitidina	
	Terfenadina	<u>Dexametasona</u> : ↓ IDV	Rosuvastatina	
	Trazodona ¹²		Teofilina	
			Valproato	

¹¹ Ambos producen hiperbilirrubinemia indirecta

¹² Disminuir dosis de trazodona o emplear fármacos alternativos.

¹³ Se refiere a ddl tamponado. No existe interacción con cápsulas entéricas de ddl.

¹⁴ Pueden ↓ los niveles plasmáticos de warfarina y acenocumarol: monitorizar niveles.

SQV <i>soft gel</i>	Amiodarona	Monitorizar <u>IS</u>	Antiácidos	Tomar con
Fortovase®	Bepridilo	<u>Sildenafil</u> ⁹	ATV: efecto sinérgico	comida grasa.
SQV <i>hard gel</i>	Carbamacepina	<u>IDV</u> : antagonismo <i>in vitro</i> y complicado de dosificar.	Atovacuona	No hay datos con
Invirase®	DRV	<u>Zumo de pomelo</u> : ↑ niveles de SQV	B bloqueantes: atenolol, bisoprolol, propranolol, metoprolol	con <u>anticonceptivos orales</u> ni con <u>voriconazol</u>
	Dexametasona		Caspofungina	<u>IDV</u> : no existen datos suficientes
	EFV ¹⁵		Claritromicina	No recomendado:
	Fenitoína		Eritromicina	Lovastatina
	Fenobarbital		FPV/r: mejor con 200 mg de RTV	,simvatatina
	Flecainidia		AN	
	NVP ¹⁵		Itraconazol	
	Propafenona		Famotidina	
	Rifabutina ¹⁶		Ketoconazol	
	Rifampicina		Lamotrigina	
	Quinidina		Lansoprazol	
	Terfenadina		LPV/r: efecto sinérgico	
	TPV ¹⁰		Metronidazol	
	Astemizol		NFV	
	Cisapride		Ranitidina	
	Pimocide		Rosuvastatina	
			Teofilina	
			Valproato	

¹⁵ No recomendado con Invirase® como único IP. ↓ niveles SQV. Usar SQV/r.

¹⁶ Contraindicado cuando se usa SQV como único IP (SQV/r).

<p>LPV/r Kaletra®</p>	<p>Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion DRV Encainida Flecainida FPV¹⁷ Quinidina Propafenona Rifampicina Terfenadina Voriconazol Derivados ergotamínicos Midazolam Pimocide Triazolam TPV</p>	<p><u>Fenitoína</u> podría ↓ LPV y viceversa. <u>Fenobarbital</u>: podría ↓ LPV Monitorizar <u>IS</u>, especialmente CyA y tacrolimus ↑ AUC de <u>digoxina</u>. Cuidado con verapamilo y doxorubicina. <u>Sildenafil</u>⁹ <u>EFV</u> y <u>NVP</u>: ↓ LPV 25% TPV¹⁰: podría ↓ niveles de <u>LPV</u> Evitar combinación con solución oral de metronidazol Vigilar eficacia de atovacuona</p>	<p>ATV Antiácidos Cimetidina Dapsona Etravirina (TMC-125) Famotidina Fluvastatina AN Lansoprazol Omeprazol Paroxetina: mejor antidepresivo Pravastatina Ranitidina SQV/r: efecto sinérgico; combinación favorable</p>	<p>Tomar con comida (la nueva formulación es indiferente) No hay datos con <u>voriconazol</u> Escasos estudios con <u>IDV</u> y ↑ variabilidad de niveles No recomendado: Lovastatina, simvatatina</p>
---------------------------	---	--	---	--

¹⁷ Gran variabilidad de niveles plasmáticos.

Telzir FPV	Anticonceptivos orales Atorvastatina Clozapina LPV ¹⁷ Loratadina ¹⁸ Rifampicina Rifapentina Terfenadina TPV ¹⁰ Voriconazol Cisapride Pimocide Midazolam Triazolam Propafenona Flecainamida	<u>Fenitoína</u> , <u>carbamecequina</u> y <u>fenobarbital</u> pueden ↓ FPV Monitorizar <u>IS</u> <u>Sildenafil</u> ⁹ ↓ niveles <u>paroxetina</u> <u>EFV</u> : ↓ FPV 36%; usar siempre FPV/r (igual con <u>NVP</u>) Monitorizar toxicidad de <u>antiarrítmicos</u> y <u>anticoagulantes</u> . <u>Corticoides</u> pueden ↓ APV	<u>Azitromicina</u> como alternativa a claritromicina y eritromicina <u>Antiepilépticos</u> alternativos: gabapentina, lamotrigina, valproato Cetirizina <u>Fluconazol</u> : mejor antifúngico AN NVP Omeprazol Ranitidina	Administrar 1h. antes de <u>inhibidores de</u> <u>bomba de</u> <u>protones</u> No hay datos con IDV/r ni con NFV.
---------------	---	---	--	--

¹⁸ Podría incrementar el riesgo de QT largo.

<p>RTV Norvir®</p>	<p>Alprazolam Astemizol Amiodarona Anticonceptivos orales Atorvastatina Bepridilo Bupropión Cisapride Clorazepato Clozapina Diazepam Encainida Estazolam. Etravirina¹⁹ Fenobarbital Flecainida Flurazepam Fluvastatina Ketoconazol Loratadina Meperidina Midazolam Piroxicam Propafenona Quinidina Terfenadina Voriconazol Zolpidem Derivados ergotamonicos</p>	<p><u>Rifampicina</u>: ↓ 35% RTV. Monitorizar toxicidad hepática. <u>Rifabutina</u>: ↑ 450% <u>Claritromicina</u>: ↓ dosis si insuficiencia renal o hepática RTV puede ↓ niveles de <u>fenitoína</u>, <u>lamotrigina</u> y <u>valproato</u> Varios casos de toxicidad con <u>carbameceptina</u>. <u>Anticoagulantes</u>⁵ ↑ niveles de <u>CyA</u> y <u>tacrolimus</u>, y, quizás, <u>sirolimus</u>. Monitorizar <u>IS</u> Se han descrito casos de supresión adrenal con <u>fluticasona</u> Inh. <u>Sildenafil</u>⁹ Espaciar 2 horas <u>ddl</u>¹³ Posible ↑ <u>clindamicina</u> Evitar:lovastatina,simv atatina ,metronidazol, Con aciclovir:más riesgo de cristaluria Vigilar eficacia de atovacuona</p>	<p>Antiácidos Cimetidina Dapsona Escitalopram: mejor antidepresivo Famotidina AN NVP Omeprazol Pravastatina Ranitidina Alternativa anticonvulsivantes: gabapentina, lamotrigina, valproato</p>	<p><u>Pravastatina</u>: mejor hipolipemiante Normalmente se utiliza a dosis reducida como potenciador de otros IP (ver dosificación). Aumenta niveles de albendazol (monitorizar toxicidad)</p>
------------------------	--	--	---	--

¹⁹ La interacción (↓ 46% de etravirina) se ha descrito con RTV a dosis plenas, no como potenciador de otros IP.

<p>ATV Reyataz®</p>	<p>Astemizol Anticonceptivos orales Bepriidil Cisapride Flecainida FVP IDV¹¹ Lansoprazol Midazolam NVF Omeprazol Propafenona Pimocide Quinidina Rifampicina SQV Terfenadina TPV¹⁰ <small>Triazolam</small> Derivados ergotamonicos</p>	<p><u>Omeprazol</u>²⁰ Monitorizar <u>IS</u>. Utilizar ATV/r con <u>TDF</u> <u>Sildenafil</u>⁹ Espaciar 12 horas con <u>anti H2</u> y 1-2 h. con <u>antiácidos</u> Con <u>NVP y EFV</u>: ↓ 74% niveles de ATV/administrar siempre con RTV ↑ 94% niveles de <u>claritromicina</u>: evitar Evitar carbamacepina, fenitoína, fenobarbital: ↓ ATV No recomendado: IDV,lovastatina,simvat atina ↑ niveles de <u>anticonceptivos orales</u></p>	<p>Dapsona DRV Eritromicina FPV/r AN (posible interacción con TDF y ddl) LPV/r Pravastatina SQV/r</p>	<p>Con comida No hay datos con <u>voriconazol</u> <u>NVP</u>: sin datos. Considerar como EFV Efecto sinérgico con <u>SQV/r</u> Si se administra con ddl, separar la toma</p>
<p>Darunavir Prezista®</p>	<p>Amiodarona Bepriidilo Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Flecainida Lidocaína LPV Propafenona Quinidina Rifampicina SQV</p>	<p><u>Ajustar dosis de:</u> Atorvastatina Pravastatina Rifabutina Fármacos para la disfunción eréctil</p>	<p>Antiácidos ATV Cimetidina Elvitegravir Etravirina Famotidina Lansoprazol NVP Omeprazol Ranitidina</p>	<p><u>No hay datos de:</u> Antiarrítmicos Anticoagulantes Anticonvulsivantes Calcio antagonistas</p>

²⁰ Espaciarlos 2 horas si se administra sin RTV. No precisa ajuste con ATV/r (estudio realizado con famotidina).

	Terfenadina			
TPV Aptivus®	Alprazolam Amiodarona Anticonceptivos orales ABC ²¹ Bepiridil Bupropion Clozapina Encainida Etravirina (TMC-125) Fenobarbital Flecainida Loratadina LPV Propafenona Quinidina Rifampicina SQV Terfenadina ZDV	TPV/r ↑↑ niveles de <u>atorvastatina</u> . Separar 1-2 horas de <u>antiácidos</u> TPV podría ↓ niveles de <u>LPV</u> , <u>ATV</u> , <u>SQV</u> y <u>FPV</u> ¹⁰ <u>ddl</u> . Administrar con separación de 2 horas. <u>IP</u> : evitar combinación (salvo RTV como potenciador) por ↓ niveles. <u>Claritromicina</u> : ↓ dosis en insuficiencia renal <u>Antidepresivos</u> : monitorizar efectos adversos <u>Rifabutina</u> : ↑ 190%	3TC d4T EFV: monitorizar hepatotoxicidad. Administrar con TPV/r Elvitegravir FTC Fluvastatina Loperamida Maraviroc NVP: administrar con TPV/r Omeprazol Pravastatina Rosuvastatina TDF	Con comida. No hay datos con <u>anticonceptivos orales</u> , con <u>voriconazol</u> ni con <u>IS</u> . <u>ATV</u> , <u>IDV</u> , <u>NFV</u> : sin datos <u>Antiepilépticos</u> , <u>antifúngicos</u> , <u>antiulcerosos</u> , <u>disfunción eréctil</u> : pocos datos.

²¹ Evitar, salvo que no exista alternativa. TPV ↓ 44% ABC.

NFV Viracept®	Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisapride Derivados de ergotamina Halofantrina Lansoprazol Lovastatina Lumefantrina Midazolam Omeprazol Pimocida Quinidina Rifampicina Simvastatina Terfenadina Triazolam TPV ¹⁰	Algún caso de toxicidad por <u>carbameceptina</u> Monitorizar <u>IS</u> <u>Sildenafil</u> ⁹ <u>EFV</u> : puede ↓ niveles NFV <u>Fenobarbital</u> : puede ↓ niveles NFV <u>Atorvastatina</u> : usar en menor dosis posible No recomendado: lovastina,simvastitna	Atovacuona APV Amitriptilina B bloqueantes: atenolol, bisoprolol, propranolol, metoprolol Caspofungina Cimetidina Claritromicina Dapsona Eritromicina Famotidina Fluoxetina AN Itraconazol Ketoconazol Lamotrigina Lansoprazol Loperamida Metronidazol NVP Nortriptilina Omeprazol Paroxetina Ranitidina SQV Teofilina	Tomar con comida grasa No hay datos con <u>voriconazol</u> ni FPV.
------------------	---	--	---	--

- Todos los IP aumentan los niveles de atorvastatina, empezar a dosis bajas y monitorizar toxicidad (calambres...)NVP y EFV↓ los niveles de atorvastatina.
- Todos los IP pueden reducir el metabolismo de la ciclofosfamida y aumentar la toxicidad de ciclosporina.
- Todos los IP aumentan los niveles de cocaína
- Con todos los IP el midazolam podría considerarse como dosis única con monitorización estrecha. Mejor usar lorazepam,oxacepam

- Todos los IP interaccionan con voriconazol
- ATV aumenta niveles de etinilestradiol y el resto de los IP los disminuye..
Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, estazolam, etionamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flunaricina, fluracepam, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem.

Homeopatía y terapias alternativas:

- Hierba de San Juan: puede ↓ niveles de los IP y los NN al interaccionar con el citocromo CYP450
- Suplemento ajo: interacciona con SQV y RTV
- Cardo Mariano: inhibidor del citocromo CYP450
- Poleo Menta: interaccionar con el citocromo CYP450

BIBLIOGRAFIA:

1. 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.
2. 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.
3. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Disponible en <http://www.hivatis.org> . Acceso en octubre 2006.
4. 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.
5. 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.
 6. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 77-84.
 7. Fallon J, Eddy J, Wierner, Pizzo PA. Human immunodeficiency virus infection in children. *J Pediatr* 1989; 114:1-39.
 8. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337:253-260
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32: 851-4.
 13. 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.
 14. 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.

15. 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.
16. Krasinski K, Borkowsky W, Holzman RS. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:206-220.
17. Italian Multicenter Study. Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. *Lancet* 1988; 2:1043-1045.
18. 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.
19. 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.
20. Frederick T, Mascola I, Eller A, O'Neil L, Byers B: Progresion of human immunodeficiency virus disease among infants and children infececte perinatally with human immunodeficiency virus or through neonatal blood transfusion. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1091-92.
21. 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.
22. Shacker TW, Colier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiological features of primary HIV infection. *Ann Inter Med* 1996;125:257-264.
23. Shacker TW, Hughes JP, Shea T, et al. Biological and virological characteristcs of primary HIV infection. *Ann Inter Med* 1998;128:613-620.

24. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al for the women and infants transmission study group. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997; 336:1337-42.
25. 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.
26. 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.
27. Blanche S. HIV in infants and children: transmission and progression. *HIV advances in research and therapy* 1994; 4, 3:9-13.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al. Survival in children with perinatally acquired immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321:1791-1796.
33. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV infection. *Lancet* 1992; 339:1249-1253.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Novelli VM. Assessing prognosis in infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;129:623-5.
39. 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.
40. 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.
41. European Collaborative Study Mother-to-Child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV/AIDS* 2005; 40:458-465.
42. Bremer JW, Lew JF, Cooper E, et al. Diagnosis of infection with human immunodeficiency virus type 1 by a DNA polymerase chain reaction assay among infants enrolled in the Women and Infants' Transmission Study. *J Pediatr*, 1996. 129(2):198-207.
43. Charbonneau TT, Wade NA, Weiner L, et al. Vertical transmission of HIV in New York State: a basis for statewide testing of newborns. *AIDS Patient Care STDS*, 1997. 11(4):227-36.
44. Pugatch D. Testing infants for human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(7):711-2.
45. Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS*, 1995. 9(9):F7-11.
46. Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM, et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. *New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. J Infect Dis*, 1997. 175(3):707-11.

47. Delamare C, Burgard M, Mayaux MJ, et al. HIV- 1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997. 15(2):121-5.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR*, 2001.50(RR-19):1-110.
49. Simonds RJ, Brown TM, Thea DM, et al. Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *AIDS*, 1998. 12(12):1545-9.
50. Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Ped Infect Dis J*, 1999. 18(1):30-5.
51. Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(2):192-5.
52. Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 34(5):512-9.
53. McIntosh K, Pitt J, Brambilla D, et al. Blood culture in the first 6 months of life for the diagnosis of vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. The Women and Infants Transmission Study Group. *J InfectDis*, 1994. 170(4):996-1000.
54. Nielsen, K. & Bryson, Y.J. Diagnosis of HIV infection in children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 47 (2000), 39-63.
55. Kline NE, Schwarzwald H, Kline MW. False Negative DNA Polymerase Chain Reaction In An Infant With Subtype C HIV-1 Infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(9):885-6.
56. Karchava M, Pulver W, Smith L, et al. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 42(6):614-9.
57. Osmanov S, Pattou C, Walker N, et al. and WHOUNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29(2):184-90.

58. Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 24(5):401-7.
59. Kline NE, Schwarzwald H, Kline MW. False Negative DNA Polymerase Chain Reaction In An Infant With Subtype C HIV-1 Infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(9):885-6.
60. Zaman MM, Recco RA, Haag R. Infection with non-B subtype HIV type 1 complicates management of established infection in adult patients and diagnosis of infection in newborn infants. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(3):417-8.
61. Obaro SK, Losikoff P, Harwell J, Pugatch D. Failure of serial human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reactions to identify human immunodeficiency virus type 1 clade A/G. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(2):183-4.
62. Triques K, Coste J, Perret JL, et al. Efficiencies of four versions of the AMPLICOR HIV-1 MONITOR test for quantification of different subtypes of human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol*, 1999. 37(1):110-6.
63. Antunes R, Figueiredo S, Bartolo I, et al. Evaluation of the clinical sensitivities of three viral load assays with plasma samples from a pediatric population predominantly infected with human immunodeficiency virus type 1 subtype G and BG recombinant forms. *J Clin Microbiol*, 2003. 41(7):3361-7.
64. Plantier JC, Gueudin M, Damond F, et al. Plasma RNA quantification and HIV-1 divergent strains. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 33(1):1-7.
65. 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):3860-8.
66. Geelen S, Lange J, Borleffs J, et al. Failure to detect a non-B HIV-1 subtype by the HIV-1 Amplicor Monitor test, version 1.5: a case of unexpected vertical transmission. *AIDS*, 2003. 17(5):781-2.
67. Rouet F, Montcho C, Rouzioux C, et al. Early diagnosis of paediatric HIV-1 infection among African breast-fed children using quantitative plasma HIV RNA assay. *AIDS*, 2001.15(14):1849-56.
68. King, S.M.; American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS; American Academy of Pediatrics Infections Diseases and Immunization

- Committee. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1 exposed infant. *Pediatrics* 114:2 (2004), 497-505.
69. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*, 1992. 327(17):1246-7.
70. Kovacs A, Xu J, Rasheed S, et al. Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. 14(11):948-54.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1999. 48(RR-13):1-27, 29-31.
72. 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.
73. 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.
74. Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:398-406.
75. Resino S, Abad ML, Bellon JM, Gurbindo D, Leon JA, Muñoz-Fernandez MA. Variación del perfil inmunológico según progresa la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en niños tratados con terapia antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:241-6.
76. Anabwani GM, Woldetsadik EA, Kline MW. Treatment of human immunodeficiency virus (HIV) in children using antiretroviral drugs. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16:116-24.
77. 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.

78. Resino S, Bellón JM, Gurbindo D, Ramos JT, León JA, Mellado MJ, Muñoz-Fernández MA. Viral Load and CD4+ T-Cells response to HAART in HIV-infected children: a Observational Study. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1216-25.
79. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA* 1998; 280: 72-7.
80. Valentine ME, Jackson CR, Vavro C, Wilfert CM, McClernon D, St. Clair M, 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.
81. Muñoz-Fernandez MA, Obregón E, Navarro J, Borner C, Gurbindo MD, Hernández-Sampelayo T, Fernandez-Cruz E. Relationship of virologic, immunologic, and clinical parameters in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Res* 1996; 40: 597-602.
82. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.
83. 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):756-61
84. Brambilla D, Leung S, Lew J, et al. Absolute copy number and relative change in determinations of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: effect of an external standard on kit comparisons. *J Clin Microbiol*, 1998. 36(1):311-4.
85. Plantier JC, Gueudin M, Damond F, et al. Plasma RNA quantification and HIV-1 divergent strains. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 33(1):1-7.
86. Acosta EP, Gerber JG. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(12):825-34.
87. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit* 2004;26(2):122-6.
88. Anderson PL, Fletcher CV. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1(1):33-9.

89. Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *Aids* 2002;16(17):2311-5.
90. Hsu A, Isaacson J, Brun S, Bernstein B, Lam W, Bertz R, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):350-9.
91. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J, Jr., Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1189-96.
92. 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(3):373-7.
93. Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, Delaugerre C, Ktorza N, Paris L, 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(5):352-9.
94. Ellner PD, Neu HC. The inhibitory quotient. A method for interpreting minimum inhibitory concentration data. *Jama* 1981;246(14):1575-8.
95. 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(4):215-25.
96. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *Aids* 2003;17(8):1157-65.
97. de Requena DG, Nunez M, Gallego O, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Does an increase in nevirapine plasma levels cause complete

- virologic suppression in patients experiencing early virologic failure? *HIV Clin Trials* 2002;3(6):463-7.
98. 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 Suppl 1:S5-37.
99. Haas DW. Can responses to antiretroviral therapy be improved by therapeutic drug monitoring? *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1197-9.
100. Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988;319:889-96.
101. Pizzo PA, Butler K, Balis F, et al. Dideoxycytidine alone and in an alternating schedule with zidovudine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990; 117:799-808.
102. Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:137-144.
103. McKinney RE, Maha MA, Connor EM, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1991 ;324:1018-25.
104. Kline MW, Dunkle LM, Church JA, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995;96:247-52.
105. Lewis LL, Venzon D, Church J, et al. Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1996;174:16-25.
106. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, et al. Zidovudine, didanosine or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med* 1997;336:1704-12.

107. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (ZDV, AZT) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1998;101:214-20.
108. 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
109. European Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004, 18:1443-51.
110. Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, Yogev R, Cashat M, Wiznia A, 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. *PIDJ* 2007 (en prensa)
111. Mc Kinney R, Rodman J, Hu C, Britto P, Hughes M, Smith ME, 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.
112. Verweel G, Sharland M, Lyall H, Novelli V, Gibb D, Dumont G, et al. Nevirapine use in HIV-1 infected children. *AIDS* 2003; 17: 1639-47.
113. 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 Chemother* 2004; 48: 979-84
114. 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

115. Burger DM, Bergshoeff AS, de Groot R,D, Gibb D, Walker S, Treluyer JM, Hoetelmans RM; PENTA 5 study group. Maintaining the nelfinavir through concentration above 0,8 mg/L significantly improves virological response in HIV-infected children. *J Pediatr* 2004; 145: 403-5.
116. Capparelli EV, Sullivan JL, Mofenson L, Smith E, Graham B, Britto P, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in human immunodeficiency virus-infected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 746-51.
117. Pediatric European Network for treatment of AIDS. A 72 week follow-up of HAART started in infants aged less than 3 months: CD4, viral load and drug resistance in the PENTA7 study. *AIDS* 2004; 18: 237-45
118. 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.
119. Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode R, Gómez P, Handelsman E, 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.
120. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, De Carlo E, Worrell CJ, Stein Flaherty JF, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:124-9.
121. Ramos JT, Gonzalez-Tome MI, Rojo P, Fernandez Ibieta M, Vargas C, Garcia-Pinal L. Experience with Tenofovir in heavily pretreated HIV-infected children. XV International AIDS Conference. XV International AIDS Conference. Bangkok, Tailandia, Julio 04. Abstract TuBe 4465.
122. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD,et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004; 292:191-201.

123. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak, Percival L, Kelleher et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral naive subjects: 48-week results. *AIDS* 2003; 17:2603-14.
124. Plosker GL, Figgitt DP. Tipranavir. *Drugs* 2003; 63:1611-1618.
125. Church JA, Hughes M, Chien J, Palumbo P, Mofenson LM, Delora P, et al. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 713-8.
126. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, for the Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: The UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS* 2004; 18: 1915-24.
127. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Mofenson E, 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; 45:918-24.
128. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS* 2004; 18: 1753-68.
129. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos JT, Gibb D, on behalf of the PENTA steering committee. PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children. *HIV Medicine* 2004; 5 (supl 2) 61-86.
130. Gibb DM, Newberry A, Klein N, de Rossi A, Grosch-Woerner I, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. *Lancet*. 2000;355:1333-2.
131. Siliciano RF, Kajdas DJ, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 2003; 9:727-8.
132. Luzuriaga K, Mc Manus BA, Mofenson L, Britto P, Graham B, Sullivan JL, for the PACTG 356 investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med* 2004; 350: 2471-80.

133. Faye A, Le Chenadec J, Dolffus C, *et al.* Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1692-99.
134. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, Tovo PA, de Martino M, for the Italian Register for HIV Infection in Children. Early triple therapy vs. mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. *JAMA.* 2006; 295:626-8.
135. Violari A, Cotton M, Gibb D, Babiker A, Steyn J, Jean-Philippe P, McIntyre J. Antiretroviral treatment initiated before 12 weeks reduces early mortality in young HIV-infected infants: evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) Study. 4th IAS, Sydney 2007. Abstract WESS103.
136. Mc Kinney RE, Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ *et al* for Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 300 Study Team. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naive HIV-1 infection. *J Pediatr* 1998; 133:500-8.
137. Nachman S, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S, *et al.* Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trial Group 338 Study Team. *JAMA* 2000; 283: 492-8.
138. Sánchez-Granados JM, Ramos JT, Fernández de Miguel S, González-Tomé MI, Rojo P, Ferrando P, *et al.* Impact of HAART on the survival and disease progression in HIV-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 863-7.
139. Green H, Gibb D, Walker S, Pillay D, Butler K, Candeias F, *et al.* Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007;21:947-55.
140. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2007; 25: 32-53.
141. Bergshoeff A, Burger D, Farrelly L, *et al.* 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.

142. Saitoh A, Fenton T, Alvero C, Fletcher CV, Spector SA. Impact of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors on Mitochondria in HIV-1 Infected Children Receiving HAART. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 (en prensa)
143. de Mendoza C, Ramos JT, Ciria L, Fortuny C, García FJ, de José MI, et al. Efficacy and safety of stavudine plus didanosine in asymptomatic HIV-infected children with plasma HIV-RNA below 50.000 copies per millimeter. *HIV Clinical Trials* 2002; 3: 9-16.
144. Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program. *Clin Infect Dis* 2005;41:100-7.
145. Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Kambugu A, Bakeera-Kitaka A, Semitala F, Mwebaza-Songa P, et al. Predictors of long-term viral failure among ugandan children and adults treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:187-93.
146. Pinto J, Robbins B, Chen J, Serchuck L, Caparelli E, Yogev R, et al. Pharmacokinetics and 24 week efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in HIV-1 infected infants < 6 weeks of age. 14th CROI Los Angeles 2007. Abstract 716.
147. Tudor-Williams G, Head S, Waltewrs MDS, Lyall EGH, for the Family HIV-team. Baby cocktail-A palatable four drug combo for HIV-infected infants. 14th World AIDS Conference. Barcelona 2002. Abstract MoOrB 1129.
148. WHO. Antiretroviral therapy in HIV infected infants and children in resource poor settings: towards universal access: Recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization 2006. En <http://www.who.int/hiv>.
149. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63.
150. Resino S, Larrú B, Bellón JM, Resino R, De José MI, Navarro ML, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years follow-up. Long term response to nelfinavir in children. *BMC Infectious Diseases* 2006; 107: 2334-6
151. Scherpbier H, Bekker V, Van Leth F, Jurrians S, Lange JM, Kuijpers TW. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort.
152. De Luca M, Miccinesi G, Chiappini E, Zappa M, Galli L, De Martino M. Different kinetics of immunologic recovery using nelfinavir or lopinavir/ritonavir-

- based regimens in children with perinatal HIV-1 infection. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005; 18:729-35.
153. Van der Lee M, Verweel G, De Groot R. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. 2006; 11:439-445.
 154. Chadwick E, Borkowsky W, Fortuny C, León JA, Neves M, Hartwig N, 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 APV 20003). 14th CROI, Los Angeles 2007. Abstract 719.
 155. Rutstein R, Samson P, Kiser J, Fletcher C, Graham B, Schnittman S, et al. Atazanavir with or without ritonavir in HIV-infected infants children and adolescents: PACTG 1020. 15th CROI, Los Angeles 2007. Abstract 715.
 156. 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; 40:604-8.
 157. Rutstein RM, Gebo KA, Flynn PM, et al. Immunologic function and virologic supresión among children with perinatally acquired HIV infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care* 2005; 43:S15-22.
 158. Resino S, Alvaro-Meca A, de Jose MI, et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:365-8.
 159. 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 Infec Dis* 2002; 185:290-8.
 160. Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV Clin Trials* 2006;7: 59-69.
 161. Saavedra-Lozano J, Ramos JT, Sanz F, Navarro ML, de José MI, Martín-Fontelos P, Mellado MJ, Leal JA, Rodriguez C, Luque I, Madison SJ, Irlbeck D, Lanier ER, Ramilo O. Salvage therapy with abacavir and other reverse transcriptase inhibitors for human immunodeficiency-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1142-52.
 162. 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.

163. 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.
164. Thomas SA. Anti-HIV drug distribution to the central nervous system. *Curr Pharm Des* 2004;10:1313-24.
165. 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 192:296-302.
166. Ramos JT, González-Tomé MI, Guillén S, Resino R, Navarro ML, Gurbindo MD, et al. Estudio multicéntrico de una cohorte de niños infectados en la Comunidad de Madrid. XI Congreso Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao 2004. Abstract 28.
167. Kovacs A, Burchett S, Khuory M, et al. Virologic and immunologic responses in children with advanced HIV disease on a new HAART regimen (PACTG 366). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 684.
168. 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
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2005;19:1643-7.
174. 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.
175. Wiznia A, Church J, Emmanuel P, Eppes S, Rowell L, Evans C, Bertasso A; the T20-310 Study Group. Safety and Efficacy of Enfuvirtide for 48 Weeks as Part of an Optimized Antiretroviral Regimen in Pediatric Human Immunodeficiency Virus 1-Infected Patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:799-805.
176. 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.
177. Vigano A, Schneider L, Giacomet V, et al. Efficacy and tolerability of multiple drug therapy in HIV-infected children. *J Infect* 2005;50:404-11.
178. 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.
179. 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].
180. 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.
181. 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.

182. 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.
183. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al; SWAN Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007;44:1484-92.
184. 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.
185. Molto J, Santos JR, Negrodo 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Negrodo 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.

190. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004;364:65-7.
191. 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.
192. Vigano A, Aldrovandi GM, Giacomet V, Merlo M, Martelli L, Beretta S, 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.
193. Vigano A, Brambilla P, Cafarelli L, Giacomet V, Borgonovo S, Zamproni I, 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.
194. 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.
195. 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.
196. Castelli-Gattinara G, Amicosante M, Palma P, Cancrini C, Romiti M, Bernardi S, 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.
197. Macassa E, Delaugerre C, Teglas JP, Jullien V, Treluyer JM, Veber F, et al. Change to a once-daily combination including boosted atazanavir in HIV-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:809-14.
198. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, 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.
199. Chadwick E, Borkowsky W, Fortuny C, Leon Leal J, Neves M, Hartwig N, 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). 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI), Los Angeles 2007. Abstract 719.
200. 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.
201. 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), Dublin 2005. Abstract PE15.2/7.
202. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003;349:837-846.
203. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martinez-Picado J, Paredes R et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003;188:977-985.
204. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD 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.
205. Katlama C, Dominguez S, Goullain K, Duvivier C, Delaugerre C, Legrand M 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.
206. 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.
207. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F29-40.
208. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R et al. HIV dynamics and Tcell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F19-27.
209. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group; El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino

- RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.
210. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, 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.
211. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, 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.
212. 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.
213. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, Srasuebku P, Samor T, Mahanontharit A, 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.
214. 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.
215. Ellis G, Borkowsky W, Yogev R, Ank B, Muresan P, Fenton T, 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.
216. Monpoux F, Tricoire J, Lalande M, Reliquet V, Bebin B, Thuret I. Treatment interruption for virological failure or as sparing regimen in children with chronic HIV-1-1 infection. *AIDS* 2004;18:2401-2409.
217. Ramos JT, Drummond T, Garrido-Lestache E, Izco S, González-Tomé MI, Rojo P, et al. Outcome of antiretroviral treatment interruptions in HIV-1 infected children. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin 2005. Abstract PE15.2/5.
218. 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.
219. 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.
220. Lowenthal E, Marape M, Mathuba K, Calles N, Millon J, Schwarzwald H, et al. A Randomized, comparative trial of continuous vs intermittent HAART in HIV-infected infants and children in Botswana. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), Denver 2006. Abstract 700.
221. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, the Netherlands, Canada, and Australia Study. *JAMA*. 1998;279:930-937.
222. Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, et al. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA*. 1996;276:1955-1956.
223. 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 Oct;33(4):309-11.
224. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11: 1665-1670.
225. Garcia 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;30:105-10.
226. Skaer TL, Sclar DA, Markowsky DJ, Won JK. Effect of value-added utilities on prescription refill compliance and Medical Health care expenditures. A study of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18 295-299.
227. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Bonet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
228. Chong Ch-Y, Husson RN. Lack of acceptance of guidelines for prevention of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in infants and children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 1131-1135.

229. M.I. de José Gómez y F. Prada Martínez. Cumplimiento del tratamiento antirretrovirico en niños con VIH. *Acta Pediátrica Española* 2000,5:720-725.
230. Martin S; Elliott-DeSorbo DK; Wolters PL; Toledo-Tamula MA; Roby G; Zeichner S; Wood LV. 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(1):61-7 (ISSN: 0891-3668).
231. 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 Nov;23(11):1035-41.
232. Cramer JA. Overview of methods to measure and enhance patient compliance. In: Cramer JA, Spiker B, eds. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials.* New York: Raven Press; 1991:3-10.
233. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med.* 1979;139:627-628.
234. Hecht D. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clinical Care* 1998; 10 (8): 57-59.
235. Dunbar-Jacob J. Overview of adherence to medical treatment. In: Program summary of the Adherence to New HIV Treatments: A Research Conference; November 20-21, 1997; Washington, DC, the Forum for Collaborative HIV Research (FCHR), the National Minority AIDS Council (NMAC), and the National Institutes of Health's Office of AIDS Research (OAR). 5-7.
236. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med.* 1990;150:1509-1510.
237. Descamps D, Flandre P, Calvez V et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-Infected patients from a trial of induction-Maintenance therapy. *JAMA.* 2000; 283:205-211.
238. Stephenson J. AIDS researchers target poor adherence. *JAMA* 1999; 281:1069.
239. 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(3):e705-15 (ISSN: 1098-4275)
240. Parsons GN; Siberry GK; Parsons JK; Christensen JR; Joyner ML; Lee SL; Kiefner CM; Hutton N Multidisciplinary, inpatient directly observed

- therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study. *AIDS Patient Care STDS*. 2006; 20(4):275-84 (ISSN: 1087-2914).
241. 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.
242. 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.
243. Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN, 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
244. 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.
245. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures—worldwide, 1997–2000. *MMWR* 2001;49:1153–6.
246. WHO.UNAIDS.UNICEF. Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions. in the health sector. Progress report. 2007, April.
247. Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, et al. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care* 2006;44:990-7
248. Delgado E. Coste de la terapia antirretroviral. *Boletín informativo SEFH*. Vol. 106, 2003:7-13
249. 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.
250. 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.
251. Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V, Favre SF, Haas H, 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.

252. Hayashida A, Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, 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.
253. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother to child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C virus Network. *BJOG* 2001;108(4):371-377.
254. 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.
255. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larraurr J et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-1529.
256. Zein NN. Hepatitis C in children: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 570-574.
257. Thuret I, Lacaille F, Canioni D, Roquelaure B, Michel G, Blanche S. Histopathology of the liver in adolescents coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2003;17; 2265-2271
258. Mohan P et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis infection in children. *J pediatr.* 2007;150:168-74.
259. Navarro ML, Martín Fontelos P, Mellado MJ, Ramos JT, Beceiro J et al. The Madrid Cohort of HIV Infected children. Abstract R-132. Presented at: CROI. Los Angeles. 2007.
260. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. A randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
261. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
262. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Cazals-Hatem D, Degott C et al. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2002,16:441-445.
263. Torriani FJ, Rodríguez Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gozález García J, Lazzarin A et al. Peginterferon alfa2a plus rivabirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;29:438-50.
264. Soriano V, Nuñez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, 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).
265. Soriano V, Pouti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters 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.
266. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, Molleston JP, Nash SR, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha 2^a (40 Kd) in children with chronic hepatitis C. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:499-505.
267. Writh S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer V, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1013-8.
268. Hierro L, Díaz MC, Camarena C, de la Vega A, Frauca E, Muñoz-Bartolo G, et al. Resultados preliminares del tratamiento combinado con PEG-interferón alfa 2b y ribavirina en niños con hepatitis crónica C. X Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid 12-14 junio 2003. Abstract 17.
269. McNair AN, Main J, Thomas HC. Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Sem Liver Dis*. 1992;12:188-196.
270. 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.
271. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *AASLD Practice Guidelines*. *Hepatology* 2007; 45:507-39.
272. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting individuals for whom interferon alfa and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002;186:1844-7.
273. Soriano V, Pouti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J et al. Care of patients with Chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV International panel. *AIDS* 2005;19:221-240.
274. Bhagani S, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C, Benhamou Y. Guidelines for the clinical management of chronic hepatitis B y C coinfection in HIV infected adults. *EACS Guidelines* 2007: 40-50.

275. TMC125-C223 Writing Group, Nadler JP, Berger DS, Blick G, Cimocho PJ, Cohen CJ, Greenberg RN, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. *AIDS*. 2007; 21: F1-10.

276. Valdez J, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, 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; 370: 49-58.

277. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007; 369: 1169-1178.

278. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 39-48.

279. Jones J, Taylor B, Wilkin TJ, Hammer SM. Advances in antiretroviral therapy. *Top HIV Med*. 2007;15: 48-82.

280. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al. Results of BENCHMRK-1, a Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of MK-0518, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus. 14th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles 2007. Abstract 105aLB.

281. Nelson M, Fatkenheuer G, Konourina I, Lazzarin A, Clumeck N, Horban A, et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic, ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results. 14th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles 2007. Abstract 104aLB.

282. Levy Y, Durier C, Krzysiek R, Rabian C, Capitant C, Lascaux AS, et al. Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2003;17:343-351.
283. Starr SE, McFarland EJ, Muresan P, Fenton T, Pitt J, Douglas SD, et al. Phase I/II trial of intravenous recombinant interleukin-2 in HIV-infected children. *AIDS*. 2003;17: 2181-9.
284. Pahwa S, Muresan P, Sleasman J, Fenton T, Moye J, Deveikis A, et al. Phase I/II trial of intermittent subcutaneous IL-2 administration in pediatric patients with moderate immune suppression: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Study 402. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1538-41.
285. Alcamí J. Situación actual en el desarrollo de una vacuna frente al virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20: 511-522.
286. Luzuriaga K, Newell ML, Dabis F, Excier JL, Sullivan JI. Vaccines to prevent transmisión of HIV-1 via breastmilk; scientific and logistical priorities. *Lancet*. 2006; 368: 511-521.
287. McFarland EJ, Johnson DC, Muresan P, Fenton T, Tomaras GD, McNamara J, et al. HIV-1 vaccine induced immune responses in newborns of HIV-1 infected mothers. *AIDS* 2006; 20: 1481-1489.
288. Essajee SM, Yogev R, Pollack H, Greenhouse B, Krasinski K, Borkowski W. Recombinant glycoprotein vaccines for human immunodeficiency virus-infected children and their effects on viral quasispecies. *Clin Diagnost Lab Immunol*. 2002 ; 9 : 79-82.
- 289.- Hudsmith LE, Thorne SA. Transition of care from paediatric to adult services in cardiology. *Arch Dis Child* 2007; 92: 927-30.
290. Flumme PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 4-7.
291. Freed GL, Hudson EJ. Transitioning children with chronic diseases to adult care: current knowledge, practices, and directions. *J Pediatr* 2006; 148: 824-7.
292. Nöstlinger C, Colebunders R. Informing children of their HIV status.

- Lancet 2006; 368: 447.
293. Cervia JS. Transitioning HIV-infected children to adult care. *J Pediatr* 2007; 150: e1.
- 294.- Thorne C, Newell ML, Botet FA, et al. Older children and adolescents surviving with vertically acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 396-401.
- 295.- Fielden SJ, Sheckter L, Chapman GE, Alimenti A, Forbes JC, Sheps S, et al. Growing up: perspectives of children, families and service providers regarding the needs of older children with perinatally-acquired HIV. *AIDS Care* 2006; 18: 1050-3
296. McComsey GA, O'Riordan MA, Hazen L et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007, 21:921-927.
297. González Montero R, Moreno Pérez D, Conejo Rojo P. Lipid toxicity secondary to antiretroviral drugs in pediatric patients. *Nutrition and metabolic Disorders in HIV Infection* 2006, 5: 1028-1035.
298. Polo R, Galindo MJ, Martínez E. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2006;24(2):96-117
- en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 96 –117.
299. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Salud y Consumo. (<http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/home.htm>)
300. Sáez-Llorens X, Nelson RP, Emmanuel P, et al. A Randomized, Double-Blind Study of Triple Nucleoside Therapy of Abacavir, Lamivudine, and Zidovudine Versus Lamivudine and Zidovudine in Previously Treated Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Children. The CNAA3006 Study Team. *Pediatrics* 2001; 107(1): e4
301. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, 2002. 359(9312):1121-2.
302. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis. Treatment, and Prevention. July 22-25, 2007. Sydney. Abstract WESS101.
303. Seidlin M, Lambert JS, Dolin R, Valentine FT. Pancreatitis and pancreatic dysfunction in patients taking dideoxyinosine. *AIDS*. 1992 ;6(8):831-5
304. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst*. 2001;6(1):14-20.
305. Whitcup SM, Butler KM, Caruso R, et al. Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2,3-dideoxyinosine. *AM J*

Ophthalmol, 1992. 113(1):1-7.

306. Giaquinto C, Rampon O, Penazzato M, Fregonese F, De Rossi A, D'Elia R. Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in children. *Clin Drug Investig.* 2007;27(8):509-31.

307. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, et al. and the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 327 Team. Combination Therapy With Stavudine (d4T) Plus Didanosine (ddI) in Children With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatrics*, 1999. 103(5):e62

308. Antoniou T, Raboud J, Chirhin S, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med*, 2005. 6(4):284-90.

309. Vigano A, Zuccotti GV, Martelli L, et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children: a prospective, 96-week longitudinal study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(8):573-81.

310. Punwani K, Suedkamp S, Nguyen D, Song JC. Update on the CNS adverse effects of Sustiva (efavirenz). *AIDS Alert.* 2007;22(3):32-4.

311. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med*, 1999. 341(25):1874-81.

312. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing efavirenz and/or nelfinavir: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *J Infect Dis*, 2005. 192(11):1931-42.

313. Taiwo BO. Nevirapine Toxicity. *Int J STD AIDS*, 2006. 17(6):364-9

314. Bardsley-Elliot A, Perry CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Paediatr Drugs*, 2000. 2(5):373-407.

315. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*, 1996. 174(4):713-21.

316. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(3):342-6.

317. Yogev R, Church J, Flynn P, et al. Pediatric trial of combination therapy including the protease inhibitor (APV). Program and abstracts of the 6 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Jan 31 - Feb 4, 1999; Chicago, IL. Abstract

318. Indinavir product label. April, 2006. Available at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/020685s062lbl.pdf>.
319. Mueller BU, Sleasman J, Nelson RP, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor indinavir in children with HIV infection. *Pediatrics*, 1998. 102:101-9.
320. Corbett AH, Lim ML, Kashuba AD. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann Pharmacother*. 2002 Jul-Aug;36(7-8):1193-203.
321. Grub S, DeLora P, Ludin E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of saquinavir in pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*, 2002. 71(3):122-30.
322. Reynes J, Arastéh K, Clotet B, et al. TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(8):533-43.
323. Church JA, Cunningham C, Hughes M, et al. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(7):653-9
324. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, Levy-Marchal C. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000;14(14):2123-8.
325. Ene L, Goetghebuer T, Hainaut M, Peltier A, Toppet V, Levy J. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2007;166(1):13-21. Epub 2006 Jul 29.
326. Dzwonek AB, Lawson MS, Cole TJ, Novelli V. Body fat changes and lipodystrophy in HIV-infected children: impact of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):121-3.
327. Beregszaszi M, Dolfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, Houang M, Chevenmne D, Hankard R, Bresson JL, Blanche S, Levy-Marchal C. Longitudinal evaluation and risk factor of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune defic Syndr* 2005; 40 (2): 161-8
328. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, Renzetti F, Manzoni P, Vanzulli A, Chiumello G, di Natale B, Vigano A Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat

- distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15(18):2415-22.
329. Ramos JT, Guillen S, Resino S, Bellón JM, De José MI, González.Tomé MI, Gurbindo D, Navarro ML, Mellado MJ et al. Prevalence of lipodystrophy and hyperlipidemia in a large cohort of HIV- infected children. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. CROI. Boston 22-25 february 2005. Abstract 775
330. Sanchez Torres AM, Munoz Muniz R, Madero R, Borque C, Garcia-Miguel MJ, De José Gomez MI. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eu J Pediatr* 2005; 164: 271-276
331. Verkauskiene R, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Houang M, Chevenne D, Bresson JL, Blanche S, Lévy-Marchal C. Serum adiponectin and leptin concentrations in HIV-infected children with fat redistribution syndrome. *Pediatr Res.* 2006;60(2):225-30.
332. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Justman JE, French AL, Young M, DeHovitz J, Nathwani N, Brown TT. Relation of stavudine discontinuation to anthropometric changes among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(1):43-8.
333. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(15):2188-2189.
334. Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(1):22-28.
335. Carr A, Workman C, Smith DE et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with lipoatrophy : a randomised trial. *JAMA* 2002; 288: 207-215
336. Vigano A, Mora S, Brambilla P, Schneider L, Merlo M, Monti LD, Manzoni P. Impaired growth hormone secretion correlates with visceral adiposity in highly active antiretroviral treated HIV-infected adolescents. *AIDS.* 2003 ;17(10):1435-41
337. Vigano A, Mora S, Manzoni P, Schneider L, Beretta S, Molinaro M, di Natale B, Brambilla P. Effects of recombinant growth hormone on visceral fat accumulation: pilot study in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4075-80
338. Martinez E, Estany C, Negrodo ,et al. Morphologic changes 42 months after antiretroviral treatment interruption (poster p66). 8th International Congress on drug therapy in HIV infection, noviembre 2006;Glasgow
339. Kim M, Leclercq P, Cervera P, et al. A 6-month ART interruption in HIV infected patients improves adipose tissue morphology and gene expression (ANRSEP29 Lipostop). *Antiviral Therapy* 2006;11:6(abstract 5)

340. Fundación para la Formación e Información sobre Tratamientos en el VIH/SIDA (FIT). Tratamiento quirúrgico de la lipodistrofia asociada a la infección por VIH. Conclusiones de una Reunión Multidisciplinar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(5):324-8
341. Fontdevilla J, Milinkovic A, Martínez E, et al. Treatment of facial lipoatrophy by injection of autologous adipose tissue. *Antivir Ther* 2003; 8: L76.
342. Guaraldi G, Orlando G, De Facio D, et al. Autologous fat transfer for the treatment of HIV-related face lipoatrophy: a long follow-up experience. *Antiviral Ther* 2004; 9:L50.
343. LC Casavantes, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipoatrophy: report on 100 patients. *Antiviral Therapy* 2004; 9: L37.
344. Serra MS, Oyafuso LK. Soft tissue augmentation with polymethylmethacrylate (PMMA) for correction of Lipodystrophy related body fat atrophy. *Antiviral Ther* 2004; 9:L31.
345. Christensen LH, Breiting V, Aasted A, Jorgensen A, Kebuladze I. Long term effects of polyacrylamide hydrogel in human breast tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003,101:1883-1890.
346. Polo R, Ortiz M, Babe J et al. The effects of polylactic acid in the therapy for the lipoatrophy of the face. *Antiviral Therapy* 2001; 6 (Supplement 4): 68.
347. Del Pino V, Arevalo JM, Moreno S, Drona F. Successful surgical therapy with polyvinyl gel microspheres of severe facial lipoatrophy: results after one year of follow up. *Antiviral Ther* 2001; 6: 74.
348. Arévalo JM, del Pino V. Reconstruction of the buttocks in adult patients with chronic HIV-1 infection by means of submuscular anatomical implants of cohesive silicone gel. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV Infection* 2003; 2:250-256.
349. Wolfort FG, Cetrulo CL, Nevarre DR. Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV-protease inhibitor use. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1814-1820.

350. White DJ. Ultrasound assisted liposuction in 2002. In: Operatives techniques in plastic and reconstructive surgery 2002; 8:133-139.
351. Arévalo JM, del Pino V. Ultrasound assisted liposuction in adult patients with HIV-1 associated Lipodystrophy syndrome. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV Infections* 2003; 2:98-105.
352. Amaya R, Kozinetz C, McMeans A, Schwarzwald H, Kline M. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 405-10
353. Bitnun A, Sochett E, Dick PT, To T, Jefferies C, Babyn P, Forbes J, Read S, King SM. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):168-74.
354. Mulligan K, Grunfeld C, Tai WW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *JAIDS* 2000; 23: 35-43.
355. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann G, Chisholm D, Cooper D. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.
356. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-infected, antiretroviral-naive individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 66–71.
357. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* **2005**; 19:1375–83.
358. Bitnun A, Sochett E, Babyn O, Holowka S, Stephens D, Read S, et al. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naïve HIV-infected children. *AIDS* 2003; 17: 1319-27.
359. Vink NM, van Rossum AM, Hartwig NG, de Groot R, Geelen S. Lipid and glucose metabolism in HIV-1 infected children treated with protease inhibitors. *Arch Dis Child* 2002; 86: 77.
360. Calmy A, Hirschel B, Cooper DA, Carr A. Clinical update: adverse effects of

antiretroviral therapy. *Lancet* 2007; 370: 12-4.

361. Miralles C. Resistencia a la insulina y diabetes en los pacientes con VIH. En: *Efectos adversos del tratamiento antirretrovírico*. 2ª ed. Edit Fernando Lozano. Madrid, 2006. p. 164-86.

362. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1219-30.

363. Noor M, Grasela D, Parker R, Chaudhari U, Uderman H, Currie A, et al. The effect of atazanavir vs lopinavir/ritonavir on insulin-stimulated glucose disposal rate in healthy subjects. In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2004; San Francisco, USA.

364. Ramos JT, Guillén S, Martínez et al. Longitudinal Evaluation of Hyperlipidemia in HIV-infected Children Starting their First Line HAART Regimen. 13th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Chicago. EE.UU. 5-8 febrero de 2006. Abs. 690

365. Taylor P, Worrell C, Steinberg SM, et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics* 2004; 114: e235-e242.

366. Georgescu A, Pascu R, Chiriac C. Etiological aspects of hypertriglyceridemia in children with HIV infection. 7º International Congress on drug Therapy in HIV Infection; noviembre 14-17 2004, Glasgow. Reino Unido. Abstract P305.

367. Lainka E, Oezbek S, Falck M, et al. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2002; 110: e56.

368. Young J et al. Swiss HIV Cohort Study. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Julio 24-27, 2005; Río de Janeiro, Brasil. Abstract TuPe2.2B16

369. Cashat-Cruz M, Freimanis L, Korelitz J, et al. Prevalence of lipid disorders associated with antiretroviral therapy among HIV-infected children in Latin-American countries. 45th ICAAC 16-19 Diciembre 2005. Abs. H-1108.

370. Mueller BU, Nelson RP, Sleasman J, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with human immunodeficiency syndrome virus infection. *Pediatrics* 1998, 101: 335-343.

371. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30:288-293.

372. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors

atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004; 18: 2137-44.

373. Noor MA, Flint OP, Parker RA et al. Evaluation of insulin sensitivity in healthy volunteers treated with low dose ritonavir combined with atazanavir (ATV/RTV) or lopinavir (LPV/RTV): a prospective, randomised study using hyperinsulinaemic, euglycaemic clamp and oral glucose tolerance testing. 7^o workshop on Adverse drug reactions and lipoyistropy. Dublin 13-16 Nov 2005. Abst. 16

374. Gatell JM, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al Efficacy and safety of atazanavir (ATV) based HAART in patients switched from a stable boosted/unboosted protease-inhibitor (PI) treatment: the SWAN study. 10^o EACS; Noviembre 17-20, 2005; Dublin, Abstract PS1/1.

375. Moebius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antirretroviral-experienced patients with severe hyperlipemia. 3rd IAS; Julio 24–27, 2005; Rio de Janeiro. Abstract TuPe2.4C20.

376. Samson P, Rutstein R, Fenton T et al. Changes in Cholesterol and Triglyceride Levels among Pediatric Patients Treated with Atazanavir, with or without Ritonavir Boosting: The 1020A NIH PACTG Protocol. . 13 Conference on retroviruses and opportunistic infections. Chicago. EE.UU. 5-8 febrero de 2006. Abs. 690.

377. Madruga JVR, casseti I Suleiman JMAH et al. Improvement in lipoatrophy and lipid abnormalities following switch from stavudine to tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-infected patients: a 48 week follow-up from study 903e. 3^{er} IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Julio 24–27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract TuPe2.2B12.

378. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.

379. Llibre JM, Domingo P, Perez MJ, et al. Improvements in dyslipidaemia at 48 weeks following substitution of stavudine with tenofovir DF. 7^o International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; Noviembre 13-16, 2005; Dublin, Ireland. Abstract 63.

380. Keiser PH, Sension MG, DeJesus E, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 2.

381. Tepler H, Azrolan N, Chen J, et al. Differential Effect of MK-0518 and Efavirenz on Serum Lipids and Lipoproteins in Antiretroviral Therapy (ART)-naïve Patients. 46 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; septiembre 27-30, 2006; San Francisco, California. Abstract H-256a

382. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003; 349: 1993-2003.

383. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extensión Study. *AIDS* 2004; 18: 1029-36.

384. da Silva B, Albrecht M, Benson C, et al. Improved metabolic profile with replacement of stavudine by tenofovir DF after 6 years of a lopinavir/ritonavir-based regimen. 7^o International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; Noviembre 13-16, 2005; Dublin, Irlanda. *Antivir Ther.* 2005;10:L38.

385. Zhong L, Enejosa J, Cheng A. Improvement in lipoatrophy and lipid abnormalities following switch from stavudine (d4T) to tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-infected patients: a 4 week follow up from Study 903E. 10 European AIDS Conference; Noviembre 17-20, 2005; Dublin, Irlanda. Abstract PE9.3/5

386. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, Johnson M, Gazzard B, Stone C, Athisegaran R, Moore S, on behalf of the CNA30017 Study Team. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS.* 2001;15:1517–1526.

387. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave J-P, Yerly S, Bisset LR, Fischer M, Vernazza P, Bernasconi E, Battegay M, Ledergerber B, Günthard H, Howe C, Weber R, Perrin L, for the Swiss HIV Cohort Study. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2002;185:1251–1260

388. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, Ribera E, Gatell JM, Podzamczar D. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS.* 2005;19(9):917-25.

389. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel

H, Riera M, Pedrol E, Force L, Llibre JM, Segura F, Richart C, Cortés C, Javaloyas M, Aranda M, Cruceta A, de Lazzari E, Gatell JM, for the 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;349:1036–1046

390. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitor associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998,12:F167-F173

391. Clotet B, van der Valk M, Negredo E, Reiss P. Impact of nevirapine on lipid metabolism. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34 (Suppl 1):79-84.

392. Negredo E, Cruz L, Paredes R et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(4):504-510.

393. Negredo E, Ribalta J, Paredes R et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002; 16(10):1383-1389.

394. Ruiz L, Negredo E, Domingo P et al; Spanish Lipodystrophy Group. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27(3):229-236.

395. Tebas P, Yarasheski K, Henry K et al. Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retrovirus* 2004,20(6): 589-594

396. De Wit S. Atazanavir has a better impact on lipid profiles than fosamprenavir and lopinavir in patients matched for the baseline triglycerides and cholesterol (abstract 127). 8th International Congress on drug therapy in HIV infection, noviembre 2006;Glasgow.

397. Trein A. Lipids and lipoproteins in HIV subject treated with lopinavir/ritonavir (L) or atazanavir/ritonavir (A) based antiretroviral therapy (abstract 131). 8th International

Congress on drug therapy in HIV infection, noviembre 2006;Glasgow

398. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(15):2188-2189.

399. Ramos Amador JT, Gonzalez Tomé MI; Fernández Ibieta M. Experiencia con tenofovir en niños con infección VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica*. 2004;3(2):29-35

400.. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007 Apr 10;115(14):1948-67. Epub 2007 Mar 21

401. Wiegman A et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331-7.

402. Rodenburg J, Wiegman A, Vissers MN et al. A boy with autosomal recessive hypercholesterolemia. *Neth J Med* 2004; 62: 89-93.

403. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-75.

404. Negrodo E, Rey-Joly C, Puig J, et al. Ezetimibe, a selective inhibitor of cholesterol absorption, as a new strategy for treatment of hypercholesterolemia secondary to antiretroviral therapy. 45 Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Diciembre 16-19, 2005; Washington, EE.UU.. Abstract H-336.

405. Wohl D, Hsue P, Richards S, et al. Ezetimibe's effects on the LDL cholesterol levels of HIV-infected patients receiving HAART. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007. Abstract 39.

406. McKenney JM, Farnier M, Lo KW Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1584-7.

407. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, Mendez GF, Macdonell G, Hamlin C, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007; 153: 335.

408. Brown P, Crane L. Avascular necrosis of bone in patients with human

immunodeficiency virus infection: report of 6 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1221-1226.

409. Martin-Crespo R, Escorihuela A, Soletto J. Hip disease in AIDS children VIII International Conference on AIDS. Amsterdam 1992. (Abstract PuB7340).

410. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage GR, Ciupak GL, Oleske JM. Osteonecrosis of the Hip (Legg-Calvé-Perthes Disease) in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *Pediatrics* 2002; 109: 1-8.

411. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densit* 2004; 7: 1-5.

412. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795-798.

413. Arpadi SM, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone Mineral Content is Lower in Prepuberal HIV-infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 450-454.

414. Rojo P, Ramos JT, García L, Ruano C, Sánchez JM, González MI, Ruiz-Contreras J. Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(3): 249-253.

415. Pitukcheewanont P, Safani D, Church J, Gilsanz V. Bone measures in HIV-1 infected children and adolescents: disparity between quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1393-1394.

416. Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Sciannamblo M, Vigano A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 448-450.

417. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E et al. Tenofovir disoproxil fumarate and optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 118: e711-718.

418. Tan BM, Nelson RP, James-Yarish M, Emmanuel PJ, Schurman SJ. Bone metabolism in children with human immunodeficiency virus infection receiving highly active anti-retroviral therapy including a protease inhibitor. *J Ped* 2001; 139: 447-451.

419. Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Vigano A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human

- immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 24-28.
420. McComsey GA, Leonard EG. The effect of calcium and vitamin D on Bone Mineral Density in HIV-infected children with osteoporosis (abstract 779). X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, febrero 2003.
421. Soler Palacín P, Torrent A, Rossich R, Moraga FA, Yeste D, Carreño JC, et al. Osteoporosis and múltiple fractures in an antiretroviral-naive, HIV-positive child. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 933-938.
422. Fortuny C, Noguera A, Alsina L, Vilaronga M, Vidal S. Bisphosphonates in the treatment of HIV-related osteoporosis in perinatally-infected children (poster P15.4/01). 11th European AIDS Conference. Madrid, octubre 2007.
423. Working group on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral aagents in pediatric HIV infection. Supplement III: Pediatric adverse drug events. 26 de octubre de 2006.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGL_SupIII.pdf (accedido 30 de septiembre de 2007)
424. Infante D, Tormo R, Montané C, Bertran JM. Aspectos nutricionales de la infecció per HIV en la infancia. *Pediatr Catalana* 2004; 64:12-19
425. National Academies. Health,diet and eating patterns of children and youth. 2005.
<http://www.nap.edu/books/0309097134/html/35.html>
426. Wittenberg D, Benitez CV, Canani RB, Hadigan C, Perin NM, Rabinowitz S, Ukarapol N; Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. HIV Infection: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Jun;39 Suppl 2:S640-6.
427. Polo R, Gómez-Candela C, Miralles C, Locutura J, Alvarez J, Barreiro F, Bellido D, Cáncer E, Cánoves D, Domingo P, Estrada V, Fumaz CR, Galindo MJ, García-Benayas T, Iglesias C, Irlés JA, Jiménez-Nacher I, Lozano F, Marqués I, Martínez-Alvarez JR, Mellado MJ, Miján A, Ramos JT, Riobo . P; SPNS/GEAM/SENBA/SENPE AEDN/SEDCA /GESIDA. Plan Nacional sobre el Sida, España. Recommendations from PNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA on nutrition in the HIV-infected patient. *Nutr Hosp*. 2007 Mar-Apr;22(2):229-43.
428. Smit E. Balancing the health benefits and the risks of obesity among HIV-infected youth. *J Am Diet Assoc*. 2004 Oct;104(10):1554-60.
429. Kruzich LA, Marquis GS, Carriquiry AL, Wilson CM, Stephensen CB. US youths in the early stages of HIV disease have low intakes of some micronutrients important for

optimal immune function. *J Am Diet Assoc.* 2004 Jul;104(7):1095-101

430. Jacobson DL, Spiegelman D, Duggan C, Weinberg GA, Bechard L et al. Predictors of bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:339-46

431. Mahlungulu S, Grobler LA, Visser M, Volmink J. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004536.

432. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation. World Health Organization; Geneva, Sw. 2003. http://www.who.int/nut/documents/hivaids_nut_require.pdf (acceso noviembre 2005)

433. Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. 10th edition. Washington, Dc: National Academy Press; 1989.

Association of Nutrition Services Agencies (ANSA). Nutrition Guidelines for Agencies providing Food to people living with HIV disease. 2th ed. Washington, DC, 2002. www.aidsnutrition.org (acceso noviembre 2005).

434. British Columbia Centre for excellence in HIV/AIDS. Therapeutic Guidelines for HIV/AIDS and related conditions. Section 9:2. December 2001.

435. The American Dietetic Association: Nutrition Management of HIV infection and AIDS. En: Goot SA et al, eds. American Manual of Clinical Dietetics, 5th ed. Chicago, Ill. section 5:388; 1996.

436. HIV/AIDS: A Guide por Nutritional Care and Support, 2nd ed. Food and Nutrition Technical Assistance Project, Academy for Educational Development, Washington DC, 2004. http://www.fantaproject.org/downloads/pdfs/HIV_nut_reqs_2004.pdf y http://www.fantaproject.org/downloads/pdfs/HIVAIDS_Guide02.pdf (accesos noviembre 2005).

437. JH Irlam, ME Visser, Rollins N, et al. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection (review). *The Cochrane database of systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003650.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003650.pub2. Version online 19 october 2005.

438. National Academy of Sciences –Food and Nutrition Board. <http://www.nas.edu>.

439. Polo R, Martínez S, Madrigal P, González-Muñoz M. Factors associated with mitochondrial dysfunction in circulating peripheral blood lymphocytes from HIV-infected people. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 1: 32-6.

440. Saitoh A, Fenton T, Alvero C, Fletcher C, Spector S. Didanosine lowers mitochondrial DNA levels in peripheral blood mononuclear cells in HIV-1-infected children receiving HAART. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2006 (abstract 696).
441. ter Hofstede HJ, Borm GF, Koopmans P. Oral glucose loading for detection of mitochondrial toxicity during HAART in HIV-infected patients. *Curr HIV Res* 2007; 5: 389-93.
442. Pedrol E, Ribell M, Deig E, Villa MC, Miró O, Garrabou G, et al. Treatment of symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis in HIV+ patients under nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 201-4.
443. Viganò A, Riboni S, Bianchi R, Cafarelli L, Vago T, Manzoni P, et al. Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Mar;23:235-9.
444. Panamonta O, Kosalaraksa P, Thinkhamrop B, Kirdpon W, Ingchanin C, Lumbiganon P. Endocrine function in Thai children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:33-40.
445. Hirschfeld S, Laue L, Cutler GB Jr, Pizzo PA. Thyroid abnormalities in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;128:70-4.
446. Hoshino Y, Yamashita N, Nakamura T, Iwamoto A. Prospective examination of adrenocortical function in advanced AIDS patients. *Endocr J* 2002;49:641-7.
447. Collazos J, Ibarra S, Loureiro M. Cortisol serum levels and their relationship to certain antiretroviral drugs. *Scand J Infect Dis* 2004;36:480-2.
448. Lala R, Palomba E, Matarazzo P, Altare F, Tovo PA. ACTH and cortisol secretions in children with perinatal HIV-1 infection. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1996;7:243-5.
449. Arpadi SM. Growth failure in children with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:S37-42.
450. Chantry CJ, Frederick MM, Meyer WA 3rd, Handelsman E, Rich K, Paul ME, et al. Endocrine abnormalities and impaired growth in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:53-60.
451. Titone L, Maggio MC, Di Carlo P, Romano A, Teresi S, Guicciardino E, et al. Hormonal, auxological and clinical follow-up in children with congenital HIV infection. Personal records. *Minerva Pediatr* 2006;58:461-7.

452. Van Rossum AM, Gaakeer MI, Verweel S, Hartwig NG, Wolfs TF, Geelen SP, et al. Endocrinologic and immunologic factors associated with recovery of growth in children with human immunodeficiency virus type 1 infection treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:70-6.
453. Horner JM, Bhumbra NA. Congenital HIV infection and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:791-3.
454. Mynarcik DC, Combs T, McNurlan MA, Scherer PE, Komaroff E, Gelato MC. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:514-20.
455. Pavia-Ruz N, Tovar Larrea P, Muñoz Hernandez R. *Enf Infec Micro* 2003; 23: 126-132.
456. Díaz D, Gurbindo P. Estudio sociológico de las familias de niños afectados por el VIH. En: 2ª Jornada. Tratamiento antorretroviral en pediatría. T Español y I. Ruiz coordinadores. Ed. Espringer-Verlag Ibérica 1998.
457. Goicochea BA. Children with HIV/AIDS and their families. *Health and social Work*. 1998;23(1):61-69.
458. Beattles H, Weiner L. from adolescence through young adulthood: Psychosocial adjustment and associated with long-term survival of HIV. *J adolesc Health* 2002;30: 161-168.
459. Weiner L, Beattles H, Heitman N et al. Factors associated with disclosure of diagnosis to children HIV/AIDS. *Pediatr AIDS and HIV infect: fetus to adolesc* 1996;7(5):310-326.
460. Weiner L, Figueroa V. children speaking with children and families about HIV infection. In : Pizzo W ed: *Pediatric AIDS: The challenge on HIV infection in infants, children and adolescents*. Lippincott 2000; 728-758.
461. Reimien R, Rabin J. Psychological aspects of living with HIV disease. *West J Med*; 175: 332-335).
462. Knobel H. Calidad de vida, satisfacción, adherencia y efectividad del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 579-80.
463. Mialky e, Vagnoni J, Rutstein R. *AIDS patient care STDs* 2001, 15: 575-579.
464. American Academy of Pediatrics. Disclosures of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics* 1999; 103: 164-166.
465. Armistead L, Tannenbaum L, Forehand R, Morse E, Morse P. Disclosing HIV

- status: are mothers telling their children?. *J Pediatr Psychology* 2001; 26: 11-20.
466. Ruiz Contreras J. Factores que influyen en el tratamiento antirretroviral en el niño. En: 2ª Jornada. Tratamiento antirretroviral en pediatría. T Español y I. Ruiz coordinadores. Ed. Espringer-Verlag Ibérica 1998.
467. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003; 4: 62-66.
468. Colebunders R, Hilbrands R, De Roo A, Pelgron J. Neuropsychiatric reaction induced by abacavir. *Am J Med* 2002; 113: 616
469. Bachanas P, Kullgren K, Schwartz S, Lanier B, McDaniel S, Nesheim S. Predictors of Psychological adjustment in school-age children infected with HIV. *J Pediatr Psychology* 2001; 26:343-352.
470. Quintanilla MB. La fractura mental: lo que ignoramos del SIDA. Istmoenlinea.com.mx/26505.html.