

GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL ABORDAJE INTEGRAL DEL ADOLESCENTE CON INFECCIÓN POR EL VIH.

**GRUPO DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA Y
DE LA SECRETARIA DEL PLAN NACIONAL
SOBRE EL SIDA**

Coordinadoras

María Luisa Navarro Gómez. Especialista en Pediatría. Sección de Enfermedades Infecciosas Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Lola Falcón Neyra. Especialista en Pediatría. Sección de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Rosa Polo Rodríguez. Especialista en Medicina Interna. Secretaría del Plan Nacional sobre el sida. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Redactores

Jordi Blanch Andreu. Especialista en Psiquiatría. Hospital Clínic Barcelona.

José Couceiro Giano. Especialista en Pediatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Isabel Cuéllar Flores. Psicóloga clínica. Unidad de Infecciosas y VIH. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Sara Guillén Martín Especialista en Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Cristina Epalza Ibarrondo. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Luis Escosa García. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Lola Falcón Neyra. Especialista en Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

M^a José Galindo Puerto. Especialista en Medicina. Interna Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Pilar Miralles. Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

David Moreno Pérez. Especialista en Pediatría. Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga.

Eloy Muñoz Gállico. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

María Luisa Navarro Gómez. Especialista en Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Olaf Neth. Especialista en Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Antoni Noguera Julian. Especialista en Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Luis Prieto Tato. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

José Tomás Ramos Amador. Especialista en Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Pablo Rojo Conejo. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Talía Sainz Costa. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Pere Soler Palacín. Especialista en Pediatría. Hospital Universitari Vall'd Hebron. Barcelona.

Carlos Velo Higuera. Psicólogo Clínico. Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid.

M^a Carmen Viñuela Benítez. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Berta Zamora Crespo. Especialista en Neuropsicología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Revisores

- **José Tomás Ramos Amador.** Especialista en Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- **Claudia Fortuny Guasch.** Especialista en Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.
- **María José Mellado Peña.** Especialista en Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INDICE DE CAPITULOS

1. Objetivos, justificación y metodología.....	5
2. Introducción general	6
3. Evaluación general y seguimiento clínico del paciente adolescente infectado por transmisión vertical u otras vías de transmisión.....	8
3.1 Evaluación general en su primera consulta y en el seguimiento.	8
3.2 Evaluación cardiológica. Valoración del riesgo cardiovascular	13
3.3 Evaluación nefrológica.....	17
3.4 Evaluación respiratoria.....	20
3.5 Evaluación ósea.....	22
3.6 Evaluación neurológica y neurocognitiva	26
4. Información y revelación de la enfermedad. Implicaciones emocionales	32
4.1 Importancia de la revelación	32
4.2 Planificación temporal de la revelación	33
4.3 Modo de revelación	34
5. Tratamiento antirretroviral	38
5.1 Pautas de tratamiento antirretroviral en el adolescente.....	38
5.2 Simplificación del TAR	41
6. Toxicidad asociada al tratamiento antirretroviral. Interacciones farmacológicas	45
7. Cumplimiento terapéutico. Adherencia al tratamiento y al sistema de Salud. Estrategias para detectar mala adherencia y estrategias para mejorar cumplimiento	50
8. Repercusión del VIH en la calidad de vida. Cuestionarios.	54
9. Sexualidad y prevención de la infección.....	60
9.1 Sexualidad y prácticas sexuales	60
9.2 Prevención de la transmisión sexual y evaluación ginecológica.....	62
10. Detección del abuso y consumo de drogas, tabaco y alcohol. CHEMSEX. Estrategias de abordaje (cuestionarios validados, etc...)	69
10.1 Identificación de factores de riesgo.....	70
10.2 Estrategias de detección del uso y abuso de sustancias.....	71
10.3 Intervención	71
11. Vacunación del adolescente (Capítulo nuevo)	73
11.2 Recomendaciones de vacunación.....	73
11.3 Respuesta inmunitaria a las vacunas, controles serológicos y revacunación	77
11.4 Vacunación de los convivientes	78
12. Transición del adolescente a Unidades del adulto.....	80
12.1 Dificultades en la transición.....	80
12.2 Modelo de transición	82
12.3 Momento de la transición	83
12.4 Pronóstico y evaluación de la transición.....	83
13. TIC para adolescentes y profesionales	86
13.1 TIC para pacientes.....	88
13.2 TIC para profesionales.....	91

1. OBJETIVOS, JUSTIFICACIÓN Y METODOLOGÍA.

La adolescencia, es un periodo de transición y una etapa única, con importantes peculiaridades fisiológicas, médicas y psicosociales, que, además, son especialmente relevantes en la infección por el VIH y hace que las actuaciones deban ser claras, concisas y consensuadas por expertos de forma multidisciplinar.

Desde que se realizó la anterior edición de esta Guía Práctica **en 2015**, se han producido múltiples cambios en el control y tratamiento del niño y del adolescente con infección por el VIH por lo que es obligada la actualización de la misma.

El objetivo de estas recomendaciones es ofrecer a los profesionales que tratan a adolescentes con infección por el VIH y a la comunidad científica una guía basada en la evidencia científica y en la práctica clínica. Con ello se pretende establecer y orientar la actuación terapéutica de un modo individualizado, teniendo en cuenta la información disponible al respecto. Algunos de los puntos de este documento, relacionados tanto con el tratamiento como con la prevención podrán ser ampliados en otros documentos también elaborados en colaboración con las sociedades científicas implicadas, para ello, el lector será remitido a ellos o a sus respectivas páginas/citas.

1.1. Metodología

El Panel de expertos lo integran especialistas en pediatría, medicina interna, neuropsicología, psicología clínica y obstetricia y ginecología. Los componentes del Panel se han dividido en grupos formados por redactores y consultores para actualizar cada capítulo. Tres miembros del panel actúan como coordinadores.

Para la elaboración de estas guías cada redactor ha revisado los datos científicos y trabajos pediátricos publicados o comunicados en los últimos años, así como aquellos más antiguos que por su relevancia sean imprescindibles consultar. Se analizaron tanto resultados de ensayos clínicos finalizados, como estudios de metaanálisis, guías pediátricas de tratamiento del 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 (español e inglés): niños, adolescentes, VIH, sida, antirretrovirales, guías, CD4, carga viral. La fecha de búsqueda ha sido hasta **febrero de 2019**. Con esta recopilación el redactor realiza su capítulo y somete sus aportaciones a los consultores consensuando las aportaciones. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento. El documento se consensua

en una reunión de todo el panel. Tras ello, el documento se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales, los pacientes o los que estén interesados puedan sugerir cambios o matices que el Panel *a posteriori*, puede aceptar o no.

La Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) seguirán actualizando este documento periódicamente en función de la evolución de los conocimientos sobre el manejo del adolescente. No obstante, se recuerda que, dado que se producen cambios muy rápidamente, es conveniente que los lectores consulten también otras fuentes de información.

Cada miembro del Panel ha emitido una declaración de conflicto de intereses que se encuentra al final del documento.

En este documento la fuerza de la recomendación y gradación de las pruebas que la sustentan se basan en una modificación de los criterios de la *Infectious Diseases Society of America*¹. Según los cuales cada recomendación debe ofrecerse siempre (A), en general (B) u opcionalmente (C) y ello basado en los resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio (I), de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes (II) o en la opinión de expertos (III).

Referencias

1. Kish MA, Infectious Diseases Society of A. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001; 32:851-4.

2. Introducción general

La Organización Mundial de la Salud define la adolescencia como el periodo de desarrollo biológico, psicológico, sexual y social que se produce después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los 10 y los 19 años.

En los países desarrollados, los programas de prevención de la transmisión vertical del VIH, han permitido prácticamente eliminar las nuevas infecciones y el tratamiento antirretroviral (TAR) ha permitido aumentar la supervivencia de los niños infectados, de modo que en nuestro medio la mayoría de pacientes en seguimiento en las Unidades de Pediatría por transmisión vertical son adolescentes o adultos jóvenes [1].

Los adolescentes también pueden adquirir infección por el VIH por transmisión sexual, más frecuentemente aquellos hombres jóvenes que practican sexo con otros hombres (HSH). En los últimos años, alrededor de un 2% de las infecciones nuevas por el VIH que ocurren cada año en nuestro país corresponden a este grupo etario [2].

Los adolescentes infectados por transmisión vertical (TV) presentan características que los diferencian de aquellos que se infectaron durante la adolescencia por otras vías (vía sexual o parenteral). Así, los primeros, debido al efecto prolongado de la exposición al virus y al tratamiento antirretroviral (TAR), presentan factores de riesgo cardiovascular, óseo, neurológico o renal que obliga a un estrecho control clínico. Además, el tratamiento de la infección por el VIH es, en muchos casos, complejo por el acúmulo de resistencias a TAR desarrollado en pacientes con infección crónica. Finalmente, presentan unas características psicosociales diferenciales secundarias a su entorno familiar y al estigma asociado a la infección por el VIH [1].

Los adolescentes, pueden tener prácticas de riesgo para la infección por el VIH, y a la vez tienen mayores dificultades para vincularse al sistema sanitario. La transición a las unidades de adultos debe realizarse en el momento en el que ellos puedan asumir su autocuidado y podamos asegurar su seguimiento; respetando su autonomía y garantizando que se cubran sus necesidades. Es fundamental que previamente, durante su seguimiento en pediatría se complete su calendario vacunal, y reciban educación en relación a hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio físico, educación sexual), así como información para la prevención del consumo de tóxicos (drogas, tabaco o alcohol) [3]. Así mismo deberá evaluarse su capacidad cognitiva y realizar un seguimiento del rendimiento escolar que ayudará a orientar su vida profesional y preparar su plan de futuro, dándoles un soporte necesario, que permita garantizar su plena integración social.

Referencias

1. Foster, C. CHIVA Guidance on Transition for adolescents living with HIV. CHIVA. 2010 (Updated 2017).
2. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2017.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado Julio/2018.

3. Evaluación general y seguimiento clínico del paciente adolescente infectado por transmisión vertical o por otras vías (sexual o parenteral).

3.1. Evaluación general en su primera consulta y en el seguimiento.

La evaluación del adolescente con infección por el VIH en las primeras visitas, se resume en la tabla 1. Dichas visitas deben desarrollarse sin prisa y en un ambiente cómodo para el paciente, sus acompañantes y los profesionales. Debe transmitirse seguridad y empatía al adolescente y, si fuera conveniente, debe garantizársele un espacio de intimidad, pidiendo a los acompañantes que se ausenten durante unos minutos. No es preciso abordar exhaustivamente todos los aspectos descritos en la primera visita, y deberá facilitarse al paciente métodos de contactos fiables y sencillos (teléfono directo, correo electrónico) y la posibilidad de adaptar las visitas sucesivas a sus necesidades. Sí es fundamental, reforzar en todas las visitas la importancia de la adherencia al TAR y favorecerla con pautas de tratamiento simplificadas, idealmente una vez al día, con el fin de mejorar su autonomía y garantizar la confidencialidad en su vida diaria. El objetivo final es “normalizar” su situación desde el principio y tratarla como una enfermedad crónica más.

3.1.1. Paciente adolescente con infección por el VIH por transmisión vertical

En la mayoría de las ocasiones, se trata de un paciente en la primera etapa puberal (10-14 años), ya en seguimiento clínico durante años. El adolescente que se controla actualmente en las consultas de pediatría, a diferencia del adolescente con infección por el VIH que se encontraba en seguimiento hace unos años [1], ha tenido la mayoría de las veces la posibilidad de iniciar un régimen de TAR completo, encontrándose en primera o segunda línea de TAR y sin infecciones oportunistas ni mutaciones de resistencia. También, a diferencia de los pacientes de transmisión vertical más mayores, son adolescentes con un desarrollo ponderoestatural parecido al de sus pares, y con un inicio del desarrollo puberal, la mayoría de las veces a una edad acorde con su edad cronológica. A pesar de todo ello, son comunes las situaciones socio-familiares complejas, lo que hace plausible que puedan presentar problemas escolares. Asimismo, a los 11-12 años pueden iniciarse problemas psicológicos/conductuales asociados a la propia infección, así como a la connotación que el VIH tiene en su entorno. Un problema añadido es la revelación del diagnóstico, que dificulta el seguimiento y la adherencia al TAR en esta etapa de la vida [2, 3].

3.3.2. Paciente adolescente infectado por otras vías (vía sexual o parenteral).

En la mayoría de los casos se tratará de un paciente de mayor edad (etapas media y avanzada de la adolescencia, 15 o más años) que ha adquirido la infección por el VIH por vía sexual o parenteral (uso de drogas inyectadas (UDIs)). Un porcentaje elevado de las transmisiones por vía sexual, se producen en hombres jóvenes que tienen sexo con hombres y requieren de una intervención especial; al igual que aquellos que se producen por agresión sexual.

A menudo, estos pacientes se asumen directamente en las Unidades de Infectología de adultos. En la anamnesis, será importante intentar determinar el momento temporal de la primoinfección de acuerdo con las prácticas de riesgo que el paciente refiera, así como aconsejarle que comunique a sus contactos de riesgo (sexuales o UDIs) la necesidad de realizarse una serología para infección por el VIH y otras infecciones asociadas a la vía de transmisión. Se insistirá en las medidas de prevención para la transmisión por vía sexual o parenteral del VIH, así como para aquellas infecciones que comparten la misma vía de transmisión. Hay que recordar también que la infección por el VIH es una enfermedad de declaración obligatoria.

3.1.3. Seguimiento del adolescente con infección por el VIH

En el seguimiento, la periodicidad de las visitas y los controles analíticos (Tabla 1) vendrán determinados por la situación clínico-inmunológica del paciente, pero también por las comorbilidades que presente y por sus necesidades personales, psicológicas, sociofamiliares e incluso escolares [4]. Es común que los pacientes adolescentes acudan muy a menudo a la consulta. Así:

- En el paciente sin TAR, situación excepcional y no recomendada, la periodicidad mínima de las visitas y controles analíticos será trimestral o dependiendo del caso bimensual.
- Tras inicio de TAR, se aconseja un nuevo control analítico al mes y después, trimestral durante el primer año.
- En situación clínica, inmunológica y virológica óptima tras más de un año de TAR, podrían considerarse las visitas y controles analíticos semestrales.

En las visitas de seguimiento, debe tenerse en cuenta:

- Valoración de potenciales complicaciones asociadas a la infección por el VIH, mediante anamnesis, e-xploración física y, si procede, exploraciones complementarias.

- Valoración de la evolución inmunológica y virológica; valorar indicación de inicio de TAR en aquellos pacientes no tratados (ver Capítulo 5).
- Valoración de la adherencia al TAR (ver Capítulo 7), factor crítico para el éxito de éste.
- Valoración de la toxicidad asociada al TAR (ver Capítulo 6).
- Actualización continua del calendario vacunal, habitual y de nuevas vacunas (ver Capítulo 11).
- Valoración anual del riesgo de infección tuberculosa mediante anamnesis, y valorar la necesidad de realizar prueba de tuberculina, test IGRA (*Interferón-Gamma Release Assays*) o ambas.
- Hábitos de salud (dieta, ejercicio y evitación de tóxicos); valorar medidas de apoyo.
- Seguimiento de los hábitos sexuales; educar sobre prácticas de riesgo y medidas preventivas para evitar la transmisión del VIH y el embarazo.
- Situación psicológica, social y escolar; valorar medidas de apoyo [5].
- Evaluación ginecológica en las adolescentes y cribado de Infecciones de transmisión sexual (ITS) en jóvenes sexualmente activos una vez al año o si existe sospecha clínica.

En el adolescente infectado por TV, y desde los primeros años, se trabajara con la familia y/o cuidadores para preparar la revelación del diagnóstico (ver Capítulo 4). Posteriormente, será preciso potenciar progresivamente su autonomía e iniciar de forma paulatina el proceso de transición a las Unidades de Adultos (ver Capítulo 12). Es importante el contacto y la integración en el grupo de iguales (adolescentes o adultos jóvenes con infección por el VIH), también llamado programa de pares y reforzar las relaciones intrafamiliares para el apoyo.

En pacientes con diagnóstico de infección por el VIH u otra ITS por vía sexual u otras vías de transmisión se recomienda realizar estudio de contactos. Es necesario informarles de su exposición, ofreciéndoles atención y tratamiento por un profesional sanitario.¹

¹<http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/doc/ConsensoDiagnosticoTtoITSAdultos.pdf>

Tabla 1. Evaluación inicial del adolescente con infección por el VIH.

Antecedentes:
• Antecedentes gestacionales, del parto y periodo neonatal (*) • Estadificación clínica e inmunológica de la infección VIH • Niños hasta los 13 años aplicar clasificación CDC 2014 (https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6303.pdf). • Niños mayores de 13 años aplicar clasificación CDC 1994 (https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm). • Antecedentes relacionados con la infección por el VIH: histórico de CD4+, cargas virales, test de resistencia, TAR previo, serologías previas de VIH que permitan estimar el momento de la transmisión (**) y profilaxis antibióticas recibidas. • Otros antecedentes médicos personales o familiares de interés • Calendario vacunal (y estudios de respuesta vacunal si los hubiere)
Exploración física:
• Antropometría, tensión arterial en reposo y valoración del estado nutricional • Exploración física completa por aparatos • Estadio actual de maduración sexual de Tanner; menarquia e historia menstrual en chicas • Presencia de distribución anómala de la grasa corporal; <i>acantosis nigricans</i> (*)
Pruebas complementarias (a estudiar al inicio del seguimiento):
• Pruebas complementarias basales y en el seguimiento: hemograma con recuento diferencial, subpoblaciones linfocitarias, carga viral, función renal y hepática, perfil lipídico y glucemia (preferentemente en ayunas); análisis de orina • Cribado para otras infecciones: despistaje de hepatitis, serologías de toxoplasmosis y <i>Citomegalovirus</i>, prueba de la tuberculina, test IGRA o ambas y radiografía de tórax (recordar que en pacientes inmunodeprimidos las serologías pueden ser falsamente negativas). • Despistaje de otras infecciones de transmisión sexual (**). • Estudios genotípicos de mutaciones virales y fenotípicos, asociados a resistencia; subtipo viral; y resultados del HLA B5701 y del tropismo viral (CCR5, CXCR4 o mixto) (*) • En el paciente recientemente diagnosticado, cursar estudio genotípico de mutaciones asociadas a resistencia (**) • Estudios sobre alteraciones metabólicas disponibles: dislipemias, resistencia a

la insulina, osteopenia y función renal (*)

- Aspectos psicológicos y relacionales:
- Situación del paciente en relación con el conocimiento del diagnóstico de la infección por el VIH
- Hábitos saludables: conocimiento y concienciación.
- Prácticas sexuales (**) (ver Capítulo 9)
- Hábitos tóxicos (**) (ver Capítulo 10)
- Patologías psicológicas/psiquiátricas; estudios neuropsicológicos disponibles (*)
- Situación social, familiar y económica; rendimiento escolar

(*) De especial interés en el adolescente con infección adquirida por transmisión vertical.

(**) De especial interés en el adolescente con infección adquirida por otras vías de transmisión.

Recomendaciones

1. *Una vez creado un ambiente de seguridad e intimidad para el paciente, se recomienda que se realice la consulta a solas con los profesionales sanitarios (B-III)*
2. *Para facilitar el seguimiento, se proporcionarán métodos de contacto directo con los profesionales y se adaptarán las visitas a las necesidades de los adolescentes. (B-III)*
3. *En el seguimiento analítico del adolescente con infección por el VIH es fundamental determinar periódicamente el recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral (A-I)*
4. *Debe insistirse en la importancia de la adherencia al TAR como principal marcador de éxito terapéutico del mismo (A-I)*
5. *Es fundamental educar en hábitos saludables, deben estar informados de las prácticas sexuales de riesgo y de las medidas preventivas para evitar la transmisión del VIH, otras ITS y también los embarazos no deseados. (A-II)*

Referencias

1. Koenig LJ, Nesheim S, Abramowitz S. Adolescents with perinatally acquired HIV: emerging behavioral and health needs for long-term survivors. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23:321-327.
2. Mellins CA, Brackis-Cott E, Leu CS et al. Rates and types of psychiatric disorders in perinatally human immunodeficiency virus-infected youth and seroreverters. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50:1131-1138.
3. Agwu AL, Fairlie L. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. *J Int AIDS Soc* 2013;16:18579.

4. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional del SIDA (PNS). Documento de Consenso sobre Tratamiento Antiretroviral en Niños y Adolescentes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Enero de 2017.
5. Martínez J, Chakraborty R. Psychosocial support for youth living with HIV. *Pediatrics* 2014;133:558-62.

3.2 Evaluación cardiológica. Valoración del riesgo cardiovascular.

Numerosos estudios han demostrado la asociación entre la infección por el VIH y la enfermedad cardiovascular [1], y actualmente las guías de la Asociación Americana de Cardiología reconocen la infección por el VIH como un factor de riesgo cardiovascular (RCV) independiente [2]. Los datos en cuanto a eventos proceden de población adulta, sin embargo en niños y adolescentes infectados por TV se ha demostrado un engrosamiento de las capas íntimas y media arterial [3-5]. Factores inflamatorios y relacionados con la activación inmunológica secundaria a la infección, así como alteraciones lipídicas y metabólicas relacionados con el TAR [6] se han postulado como los principales responsables del proceso aterogénico precoz en los pacientes con el VIH.

En la actualidad no disponemos de herramientas de cribado validadas en población pediátrica. Las escalas de riesgo utilizadas en adultos no son aplicables a niños y adolescentes, y aunque la medición del *índice íntima-media carotídeo* puede considerarse un marcador en circunstancias particulares, la falta de valores de referencia en población adolescente junto con las dificultades en la estandarización de la técnica, hacen que no pueda recomendarse para la valoración cardiovascular en la práctica clínica [7].

Por todo ello, resulta fundamental la realización de un despistaje activo de factores de RCV, promoviendo un estilo de vida cardiosaludable e instruyendo al menor sobre las ventajas de la dieta sana y el ejercicio físico, con el objetivo de controlar desde etapas tempranas de la vida los factores modificables de RCV.

A continuación, se describen los principales factores de RCV a considerar en el seguimiento de la población adolescente con infección por el VIH, así como las recomendaciones actuales de manejo:

- 1 Sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico: el desarrollo de sobrepeso y obesidad se abordará optimizando las medidas higiénico-dietéticas, y obligará al estudio de otros componentes conocidos del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina o el hígado graso. Los aportes energéticos deben considerar edad y sexo, y se modificarán según la actividad física del

adolescente. Se elegirán carbohidratos de bajo índice glucémico y proteínas de alto valor biológico. Se prefieren grasas de origen vegetal, en especial aceite de oliva y se recomienda una elevada ingesta de fruta y verdura fresca. Se recomienda incrementar la actividad física, especialmente con ejercicios aeróbicos [8].

- 2 Tabaquismo: constituye uno de los principales factores de RCV modificable, y por tanto debe investigarse activamente en cada visita. En caso necesario, la deshabituación tabáquica requiere generalmente un abordaje multidisciplinar, con implicación por parte de un equipo de apoyo psicológico y a menudo soporte farmacológico.
- 3 Hipertensión arterial (HTA): aunque no existe evidencia de que la infección por el VIH “per se”, se asocie a HTA, debe realizarse un despistaje activo en cada visita, mediante medición de la tensión arterial siguiendo recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología (AHA) [7]. Los valores de referencia serán los de la población general, que según las recomendaciones generales se ajustan en función de edad y la talla [9].
- 4 Alteraciones en la distribución de la grasa corporal: el TAR promueve la adipogénesis, ejerciendo un efecto sobre el tejido adiposo visceral y subcutáneo. El aumento de tejido adiposo periabdominal se ha asociado con un aumento de RCV; por lo que es fundamental la prevención primaria, evitando en lo posible el uso de análogos de la timidina (NRTIs), inhibidores de la proteasa de primera generación (IP) y efavirenz (EFV) [8].
- 5 Alteraciones lipídicas: con relativa frecuencia, el TAR se asocia a alteraciones lipídicas, por lo que **al inicio de TAR en paciente *naïve* y en las simplificaciones o cambios de tratamiento, debe tenerse en cuenta entre otros factores, el perfil hiperlipemiente de los fármacos**. En caso de alteraciones lipídicas, el primer escalón terapéutico consiste en optimizar las recomendaciones dietéticas y los hábitos de vida saludables durante 6-12 meses. Ante una dislipemia que no responde a medidas dietéticas debe considerarse la posibilidad de modificar el TAR, siempre asegurando el control virológico, cambiando a combinaciones con perfil metabólico más seguro. Esta estrategia ha demostrado utilidad en población adolescentes [10]. **Los inhibidores de la integrasa (INI), junto con algunos IP** (darunavir, atazanavir) o maraviroc se encuentran entre los fármacos con mejor perfil metabólico. Cuando los cambios en estilo de vida y las estrategias de sustitución fracasan puede estar indicado el uso de fármacos hipolipemiantes (estatinas, fibratos y ezetimiba), especialmente en mayores de 10 años. Los datos de eficacia y seguridad en adolescentes son escasos y

debe valorarse siempre el potencial impacto en la adherencia de un fármaco adicional. En pacientes con hipercolesterolemia, el tratamiento de elección es una estatina (pravastatina, atorvastatina); la indicación de tratamiento en función de los niveles de cLDL se muestran en la Tabla 2 [2]. En caso de hipertrigliceridemia (TG > 500 mg/dl), se indican fibratos (principalmente fenofibrato), por el riesgo añadido de pancreatitis.

Tabla 2. Indicaciones de tratamiento hipolipemiente

Características del adolescente con infección por el VIH	Considerar tratamiento farmacológico si:
Ausencia de otros factores de RCV	cLDL persistentemente > 190 mg/dL
Coexisten 2* o más factores: sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, HTA, hábito tabáquico, antecedentes de enfermedad cardiovascular. *La propia infección por el VIH ya se considera un factor de riesgo	cLDL persistentemente > 160 mg/dL

6. Alteraciones del metabolismo de la glucosa: las alteraciones del metabolismo de la glucosa asociadas a la infección por el VIH han sido descritas en adultos, adolescentes y niños, y son un factor independiente de RCV [11,12]. Se caracterizan por resistencia a la insulina, y se han asociado también a obesidad, lipodistrofia, y coinfección por VHC. No existen valores de referencia estandarizados en adolescentes para definir el síndrome de resistencia a insulina, por ello, puntos de corte utilizados para la definición de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina son los de la población general. Se recomiendan controles periódicos, aunque es infrecuente que requiera un abordaje terapéutico en esta etapa de la vida.

7. Disfunción ventricular: los primeros estudios en la era pre-TAR mostraron una elevada prevalencia de alteraciones en la función cardíaca asociadas a la infección por VIH, tanto en niños como en adultos [13,14]. Trabajos más recientes han demostrado un efecto beneficioso del TAR en cuanto a prevención de las alteraciones cardíacas [15] que han pasado a ser leves y generalmente asintomáticas. Aunque la evidencia es escasa, se recomienda realizar al menos una exploración ecocardiográfica completa a lo largo del seguimiento y previo al paso a unidades de adultos.

Recomendaciones:

1. Se recomienda en los adolescentes con infección por el VIH educar en una dieta sana, promover un estilo de vida saludable, y realizar un despistaje y abordaje precoz de los factores de riesgo cardiovascular modificables **(A-II)**.
2. **El perfil metabólico debe ser tenido en cuenta en la elección del TAR, así como en los cambios de tratamiento.** La dislipemia puede ser motivo de cambio de TAR a pautas con un perfil metabólico más seguro. Ocasionalmente será necesario asociar fármacos hipolipemiantes. **(A-II)**.
3. **Se recomienda realizar al menos una exploración ecocardiográfica completa a lo largo del seguimiento y previo al paso a unidades de adultos. (A-III)**

Referencias

1. Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013 Sep;10(3):199-206.
2. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 114:2710–38.
3. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005; 112:103–9.
4. McComsey GA, O’Riordan M, Hazen SL, El Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007; 21:921–927.
5. Sainz T, Álvarez-Fuente M, Navarro ML, Díaz L, Rojo P, Blázquez D, et al. Subclinical atherosclerosis and markers of immune activation in HIV-infected children and adolescents: The CaroVIH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 65:42–49.
6. Hsue P, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2012; 205 Suppl: S375–82.
7. Urbina EM, Williams R V, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54:919–950.
8. Consensus statement on metabolic disorders and cardiovascular risks in patients with human immunodeficiency virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:40. e1–40. e16.
9. Blood Pressure Tables for Children and Adolescents from the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents of the national Institute for Health, USA.
Available at http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/child_tbl.htm. 2012.
10. McComsey G, Bhumbra N, Ma J-F, Rathore M, Alvarez A. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003; 111: e275–81.11.-
11. Blázquez D, Ramos-Amador JT, Saínz T, Mellado MJ, García-Ascaso M, De José MI, Rojo P, et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 8; 15:119. PMC4384275.13
12. Espiau M, Yeste D, Noguera-Julian A. et al. CoRISpe-MetS Working Group. con VIH de adquisición perinatal. con VIH de adquisición perinatal. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jun;35(6):e171-6.26910591
13. Lipshultz SE. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:1153–1155.

14. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Cardiac Dysfunction and Mortality in HIV-Infected Children: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Circulation* 2000; 102:1542–1548.
15. Lipshultz SE, Williams PL, Wilkinson JD, Leister EC, Van Dyke RB, Shearer WT, et al. Cardiac Status of Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Who Are Receiving Long-term Combination Antiretroviral Therapy: Results from the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2013; 167:520–527.

3.3. Evaluación nefrológica

La enfermedad renal es una causa reconocida de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección VIH. Además de las nefropatías asociadas específicamente con el VIH (NAVIH) o la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y la administración prolongada de determinados tratamientos antirretrovirales combinados pueden producir enfermedad renal crónica (ERC) en la población adolescente infectada. A la patología multisistémica asociada a la ERC se añade la necesidad de ajustar la dosis de determinados TAR al filtrado glomerular del paciente.

3.3.1 Epidemiología y clasificación de las enfermedades renales en adolescentes con infección por el VIH.

En una cohorte de los Estados Unidos, se estimó que la enfermedad renal asociada al VIH es ahora una de las diez condiciones no infecciosas más comunes que ocurren en niños y adolescentes infectados por el VIH por transmisión vertical en la era TAR, con una tasa de incidencia de 2,6 por 100 pacientes –años [1].

Podemos clasificar la afectación renal en el adolescente con VIH en: 1) Nefropatía glomerular (NAVIH, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos); y 2) Nefropatía tubulointersticial (necrosis tubular aguda, nefropatía tubular por fármacos o infecciones,...), pudiéndose presentar como fracaso renal agudo (IRA) o ERC [1-4]. La nefropatía vascular es poco frecuente en este grupo de edad [5].

3.3.2. Estudio y monitorización de la función renal en adolescentes con infección por el VIH [6].

a) Al diagnóstico de la infección, si es por transmisión por vía sexual o parenteral, o inicio del TAR:

- Se realizará una exploración general con medición de la tensión arterial en reposo.

- Se solicitará bioquímica para la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y un análisis de orina (tira reactiva) o sedimento para la determinación de la razón proteína/creatinina para determinar si existe o no proteinuria.

Debe tenerse presente que la creatinina no es un predictor fino de función renal especialmente en pacientes con poca masa muscular, enfermedad hepática, mujeres, etc. Además, ciertos factores como la toma de esteroides, las proteínas en la dieta, o ciertos fármacos la modifican. A falta de más estudios, la cistatina podría ser un buen marcador de función renal en adolescentes con infección VIH, incluso con viremia no controlada [7]. En contraposición, la presencia de proteinuria con o sin elevación de la creatinina es un marcador sensible de insuficiencia renal crónica. Se estimará la TFG mediante la fórmula Cockcroft-Gault (mayor de 12 años)².

b) Durante el seguimiento:

- **Cada 6 meses y en cada cambio de TAR** si la valoración inicial es normal.
- Si existe proteinuria $\geq 1+$ o un cociente proteinuria/creatinuria ≥ 0.2 en 3 muestras, o una TFG alterada, hematuria macroscópica sin infección de orina, o microscópica persistente, edema, hipertensión, infecciones de orina recurrentes, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis metabólica, aumento de la urea o de la creatinina, debe solicitarse ecografía renal y remitir el paciente al nefrólogo.
- Si el paciente recibe tratamiento con tenofovir disproxil fumarato (TDF), la monitorización debe incluir la determinación de fosfato sérico.

3.3.3. Nefrotoxicidad asociada a TAR [8-10].

La toxicidad renal secundaria al TAR se asocia hoy en día sobre todo con el uso de TDF. En los adultos, la nefrotoxicidad relacionada con TDF se correlaciona con las concentraciones plasmáticas mínimas y puede presentarse como un aumento de la creatinina sérica, proteinuria o hipofosfatemia debido a una disfunción tubular proximal renal; síndrome de Fanconi, diabetes insípida, necrosis tubular aguda o nefritis intersticial. Rara vez conduce a la enfermedad renal crónica. La disponibilidad de tenofovir alafenamida fumarato (TAF) tanto como fármaco único como parte de múltiples combinaciones en comprimido único, ha minimizado de manera significativa la importancia de este efecto secundario, en adultos [11].

² Calculadora de función renal de la Sociedad Española de Nefrología:
<http://historico.senefro.org/modules.php?name=calcfg>

Los datos referentes a TAF en adolescentes avalan el mismo beneficio a nivel renal que en el paciente adulto.

La inhibición a nivel del túbulo renal del transporte de creatinina por parte de cobicistat (y en menor grado de rilpivirina y dolutegravir) suponen una elevación de los valores de creatinina plasmática y un descenso de la TFG “ficticia” que no se asocia a daño renal y desaparece al retirar el fármaco [12].

Recomendaciones

1. Recomendamos realizar al diagnóstico de la infección por el VIH o al inicio del TAR, una bioquímica sérica para la estimación de TFG y sedimento con determinación de la razón proteína/creatinina para detección de proteinuria (B-II).
2. Se recomienda realizar seguimiento:
 - Cada 6 meses y en cada cambio de TAR si la valoración inicial es normal. (B-II)
 - Si alteración se solicitará ecografía renal y remitir al nefrólogo. (B-II).
 - Si TAR con TDF, se debe incluir la determinación de fosfato sérico (B-II)).

Referencias

1. Purswani MU, Chernoff MC, Mitchell CD and the IMPAACT 219/219C Study Team. Chronic kidney disease associated with perinatal HIV infection in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jun;27(6):981-9.
2. Bhimma R, Purswani MU, Kala U. Kidney disease in children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *J Int AIDS Soc*. 2013 Jun 18; 16:18596
3. Purswani M, Patel K, Kopp JB and the Pediatric HIVAIDS Cohort Study. Tenofovir treatment duration predicts proteinuria in a multiethnic United States Cohort of children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):495-500.
4. Giacomet V, Erba P, Di Nello F, Coletto S, Viganò A, Zuccotti G. Proteinuria in paediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *World J Clin Cases*. 2013 Apr 16;1(1):13-8.
5. Shahinian V, Rajaraman S, Borucki M, Grady J, Hollander WM, Ahuja TS. Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(5):884-8.
6. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):545-559
7. Deya-Martinez A, Fortuny C, Soler-Palacin P, et al. Cystatin C is a marker for both inflammation and renal function in HIV+ children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Feb;35(2):196-200.
8. Fortuny C, Deya A, Chiappini E, Galli L, de Martin M, Noguera-Julián A. Metabolic and renal effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5 Suppl 1): S36-43.
9. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int*. 2005;67(2):393-403.

10. Soler-Palacín P, Melendo S, Noguera-Julian A, Fortuny C, Navarro ML, Mellado MJ et al. Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens. *AIDS*. 2011 Jan 14;25(2):171-6.
11. Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W, Rakhmanina N, Rassool M, Chakraborty R, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV*. 2016 Dec;3(12): e561-e568.
12. Gutiérrez F, Fulladosa X, Barril G, Domingo P. Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: implications for patient management. *AIDS Rev*. 2014 Oct-Dec;16(4):199-212.

3.4. Evaluación respiratoria

En la actualidad, la patología pulmonar ha disminuido su frecuencia. La valoración respiratoria inicial debe incluir una historia clínica y examen físico completo. Se deben considerar aspectos relacionados con la infección por VIH y el TAR, siendo necesaria además la evaluación detallada de una posible exposición a tuberculosis activa. En el adolescente interrogaremos también sobre la exposición a tabaco y otros tóxicos inhalados ya que puede condicionar un cuadro de tos crónica e hiperreactividad bronquial.

La consideración de patologías relacionadas con enfermedad pulmonar crónica en adolescentes es fundamental para completar una historia clínica dirigida que, asociada a la situación clínico-inmunológica, nos permita individualizar su seguimiento desde el punto de vista respiratorio [1]. Es importante recordar que algunos hallazgos obtenidos en el examen físico pueden sugerir un diagnóstico de patología pulmonar, aunque no se encuentren en la anamnesis [2].

3.4.1 Evaluación diagnóstica

Algunos autores consideran que la presencia de dos o más de los siguientes criterios debería hacer sospechar enfermedad pulmonar crónica: tos crónica (definida como tos presente la mayoría de los días durante al menos tres meses al año en los dos últimos años), infecciones respiratorias recurrentes (>2 tratamientos antibióticos en el último año); limitación moderada o severa al ejercicio definida como hipoxia con $\text{satO}_2 \leq 92\%$ en reposo o desaturación con reducción de la $\text{satO}_2 \geq 5\%$ con el ejercicio [3].

Para la evaluación diagnóstica del paciente con sintomatología pulmonar podemos precisar una radiografía simple de tórax. La radiografía simple es la prueba inicial apropiada en el caso de aparición de sintomatología constitucional o pulmonar inexplicada. Cualquier nuevo hallazgo debe inducir a la búsqueda de un diagnóstico definitivo. El reconocimiento de algunos patrones radiológicos puede ayudarnos [3]. En

casos muy seleccionados con hallazgos clínicos o en la radiografía simple, podría estar indicadas TC y/o gammagrafía pulmonar.

Excepcionalmente podrían estar indicados otros estudios complementarios: estudios funcionales, capacidad de difusión de CO (DLCO), así como pruebas invasivas o dirigidas a patología específica.

3.4.2 Características de la patología pulmonar

La patología pulmonar existente en estos pacientes es muy amplia y depende fundamentalmente de la historia epidemiológica y situación inmune, siendo más comunes que en la población general las infecciones bacterianas, sobre todo neumocócicas, las bronquiectasias, infecciones por micobacterias y otras oportunistas, así como neumonía intersticial linfocítica (NIL) y tumoral (linfoma no Hodgkin y, en pacientes procedentes de países en desarrollo, sarcoma de Kaposi) [4,5]. Se debe tener en cuenta que estos pacientes se benefician de la vacunación frente a virus influenza y neumococo.

Hay evidencia creciente de que los niños y adolescentes tienen una elevada prevalencia de alteraciones de la función pulmonar de comienzo precoz, fundamentalmente obstrucción no reversible de vías aéreas bajas, y que el acceso temprano al TAR y la supresión de la replicación viral se demuestran factores protectores [6-8].

Recomendaciones

1. Recomendamos realizar valoración inicial con historia clínica y examen físico completo que incluya la evaluación detallada de una posible exposición a tuberculosis activa (**A-II**).
2. Se recomienda la prevención y/o deshabituación del hábito tabáquico u otros tóxicos inhalados. (**A-I**).
3. Se recomienda la inmunización temprana para el neumococo e inmunización anual frente al virus de la gripe estacional (**A-II**)

Referencias

1. World Health Organization Manual on paediatric HIV care and treatment for district hospitals: addendum to the Pocket book of hospital care of children 2011: Cough or difficulty breathing. p 6-18. ISBN 978 92 4 150102 6.
2. Ferrand RA, Desai SR, Hopkins C, Elston CM, Copley SJ, Nathoo K, et al. Chronic Lung Disease in Adolescents with Delayed Diagnosis of Vertically Acquired HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):145–52.
3. Weber HC, Gie RP, Cotton MF. The challenge of chronic lung disease in HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc*. 2013; 16:18633.

4. Desai SR, Copley SJ, Barker RD, Elston CM, Miller RF, Wells AU et al. Chest radiography patterns in 75 adolescents with vertically-acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Clin Radiol*. 2011;66(3):257-63
5. Graham SM. Non-tuberculosis opportunistic infections and other lung diseases in HIV-infected infants and children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6): 592-602.
6. Githinji LN, Gray DM, Zar HJ. Lung function in HIV-infected children and adolescents. *Pneumonia (Nathan)*. 2018 Jun 25; 10:6.
7. Shearer WT, Jacobson DL, Yu W, Siberry GK, Purswani M, Siminski S, et al. Long-term pulmonary complications in perinatally HIV-infected youth. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1101-1111.e7.
8. Rylance J, Mchugh G, Metcalfe J, Mujuru H, Nathoo K, Wilmore S, et al. Chronic lung disease in HIV-infected children established on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2795-2803.

3.5. Evaluación ósea.

La pubertad es la etapa de la vida en la que se establecen las bases para una adecuada masa ósea en la edad adulta. Durante este periodo se desarrolla hasta un 26% de masa ósea que constituirá un 60% de la masa ósea adulta [1]. La infección por el VIH, los fármacos antirretrovirales y otros factores asociados pueden disminuir la densidad mineral ósea y tener repercusión futura.

Los jóvenes con infección por el VIH por transmisión vertical, especialmente los hombres, tienen menor densidad mineral ósea (DMO) que la población sana de similar edad, peso y raza [2].

Tabla 3. Predictores de DMO reducida en pacientes con infección por el VIH

Factores no específicos de VIH [3,5]	
Factores intrauterinos	Estado nutricional materno, tabaquismo, BPEG*, prematuridad.
Anomalías del IMC**	IMC bajo: malnutrición, desórdenes alimentarios. IMC elevado: obesidad.
Deficiencias nutricionales específicas	Principal: calcio y/o vitamina D Secundario: proteínas y otros micronutrientes
Factores genéticos	Sexo (mujer), síndromes (ej. osteogénesis imperfecta), historia familiar de osteoporosis, racial (raza negra menor riesgo), fenotipo (bajo peso)
Ejercicio	Las actividades de carga mejoran la DMO, el sedentarismo, las alteraciones de la movilidad (ej. parálisis cerebral) disminuyen la DMO
Hormonas	Pubertad (aumento andrógenos, estrógenos y hormona crecimiento): aumento de DMO. Embarazo y lactancia: descenso transitorio de DMO. Menopausia: pérdida de DMO y aumento de riesgo de fracturas. Hipogonadismo, hipercortisolismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo...
Estilo de vida	Tabaquismo, alcohol, sedentarismo
Medicación	Corticoides, anticonvulsivantes, medroxiprogesterona, citostáticos, benzodiacepinas...
Inflamación sistémica	Artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, otras

	entidades pro inflamatorias
Patologías crónicas	Insuficiencia renal, cáncer, malabsorción
Factores específicos del VIH	
Relacionados con la infección	Duración de la infección Viremia no controlada Disregulación inmune Inflamación crónica Alteraciones de la distribución grasa
Relacionados con el tratamiento	Uso de tenofovir y posiblemente inhibidores de la proteasa Acidosis láctica Alteraciones de la grasa

*BPEG: bajo peso para la edad gestacional

**IMC Índice de masa corporal

Para el estudio de densidad mineral ósea en jóvenes con infección por el VIH, es preciso realizar una historia clínica meticulosa sobre la existencia de fracturas y el mecanismo por el que se produjeron; esto puede ayudar a identificar niños y jóvenes con fragilidad ósea. Las fracturas que ocurren tras traumatismos de bajo impacto, los aplastamientos vertebrales, una fractura en huesos largos de miembros inferiores o dos o más fracturas en miembros superiores deben hacernos sospechar una fragilidad ósea. No existe consenso sobre la necesidad de realización rutinaria de pruebas complementarias en todos los jóvenes con infección por el VIH [3], debería ser considerada en pacientes con historia sospechosa de fragilidad ósea y/o múltiples factores de riesgo de desmineralización ósea.

La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o densitometría ósea: es el método de referencia para evaluar la densidad ósea en niños dada su disponibilidad, reproductibilidad, rapidez y baja radiación, así como la existencia de curvas de referencias pediátricas. Su principal limitación en niños es que el tamaño pequeño del hueso puede llevar a infraestimaciones de la verdadera DMO. Los resultados pueden expresarse como Z-score que estandarizan por sexo, edad y, en ocasiones, por raza. Puede utilizarse a cualquier edad y debería ser realizada cuando se ha alcanzado el pico de masa ósea. (PMO). La DMO debería ser ajustada por talla absoluta o talla para la edad en adolescentes con retraso de crecimiento o pubertad retrasada, aunque sustituir la edad en talla por la edad cronológica puede inducir a errores al tratar de forma similar a niños con diferentes etapas de maduración sexual. La localización mejor caracterizada para la realización de la DXA en niños es columna lumbar y cuerpo completo. El hallazgo de un Z-score < -2,0 DE en niños y jóvenes expresa DMO muy baja para su edad, pero no es diagnóstico de osteoporosis si no hay evidencia clínica de fragilidad ósea (fracturas). En adolescentes con densidad

ósea baja en la DXA basal o con factores de riesgo de desmineralización, debería realizarse una monitorización cada 1-2 años [4-7].

Las estrategias de prevención y tratamiento para mantener una buena salud ósea son:

- **Calcio y vitamina D:** asegurar una ingesta adecuada de calcio (1300 mg/día) y vitamina D (600 UI/día) en adolescentes a través de la dieta y, si no es posible, con suplementos dietéticos [8]. Existen numerosas presentaciones comerciales en combos masticables y bucodispersables para posología diaria. Actualmente, la deficiencia de vitamina D es común tanto en población sana como en pacientes VIH. Además, hay evidencia de interferencia de algunos fármacos antirretrovirales en el metabolismo de la vitamina D y de elevación de hormona paratiroidea (PTH), como EFV y TDF, lo que puede suponer una mayor necesidad de vitamina D.
- **Promover estilo de vida saludable:** dieta sana, ejercicio físico vigoroso a diario, evitar/abandonar tabaquismo, evitar/abandonar consumo de alcohol.
- **Ejercicio físico de carga:** estimular el ejercicio regular de alta intensidad (correr, saltar, deportes de equipo) durante 10-20 minutos al día al menos tres días por semana.
- **Tratamiento antirretroviral:** los inicios y cambios de TAR se asocian con una pérdida de DMO que se recupera posteriormente [9]. En jóvenes con múltiples factores de riesgo, considerar evitar el TDF, aunque el efecto sobre el hueso del uso mantenido de TDF en niños y adolescentes es poco claro [10]; los inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir también se han relacionado con menor densidad mineral ósea sobre todo combinados con TDF [11].

En el momento actual, se hallan disponibles distintas combinaciones de antirretrovirales que utilizan TAF en lugar de TDF aprobadas para adolescentes. En varios ensayos clínicos en adultos se ha visto que con TAF se produce menor efecto sobre la mineralización ósea [12], e incluso en los pacientes que cambian de TDF a TAF mejoran su mineralización ósea [13].

- **Evitar medicamentos con toxicidad ósea:** individualizar los riesgos beneficios en cada caso. Minimizar el uso de corticoides sistémicos y la medroxiprogesterona.

-Fármacos antirreabsortivos (bifosfonatos). 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 pero no se recomienda el uso de bifosfonatos para el niño que aun teniendo disminución de la densidad mineral ósea se encuentra asintomático y no presenta fracturas asociadas.

-Fármacos usados en osteoporosis: no existen datos respecto al uso de fármacos como el raloxifeno.

Recomendaciones:

1. *Se recomienda una correcta ingesta de calcio (1300 mg) y vitamina D (600 UI) en jóvenes con el VIH. Los suplementos deberán emplearse en aquellos casos en los que no se ingiera la cantidad recomendada (B-II).*
2. *Debe insistirse en la necesidad de realizar de ejercicio físico, evitar tabaquismo y limitar la ingesta de alcohol (B-II).*
3. *Se recomienda valorar la retirada de TDF en pacientes con alto riesgo (baja DMO y/o fracturas por fragilidad) (B-II).*
4. *En adolescentes en tratamiento con TDF se recomienda valorar su sustitución por combinaciones con TAF (B-II)*
5. *Se recomienda valorar tratamiento antirreabsortivo en jóvenes con valores extremos de baja DMO (z score < -2 DE) y fracturas o dolor óseo (C-III).*

Referencias

1. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. et al. Clinical review 117: hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3951–3963.
2. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 team. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS.* 2010;24: 687–696.
3. Puthanakit T, Siberry GK. Bone health in children and adolescents with perinatal HIV infection. *J Int AIDS Soc.* 2013 Jun 18; 16:18575.
4. Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8):2938–2945.
5. Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA). Alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):515–523.
6. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, Jaworski M et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):225-42.
7. Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr.* 2005;146(6):726-31.
8. Abrams SA. Calcium and vitamin D requirements for optimal bone mass during adolescence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):605-9.
9. Cotter AG, Vrouenraets SM, Brady JJ, Wit FW, Fux CA, Furrer H. Impact of Switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone

- metabolism in virologically suppressed HIV-1 infected patients; a substudy of the PREPARE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1659-66.
10. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R, et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2008; 152(4):582-584.
 11. Zuccotti G, Viganò A, Gabiano C, Giacomet V, Mignone F, Stucchi S, et al. Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected youths. *Bone.* 2010; 46:1633–1638.
 12. Wang H. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e5146
 13. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jan;16(1):43-52.

3.6. Evaluación neurológica y cognitiva.

Es frecuente encontrar afectación en el sistema nervioso central (SNC) y alteraciones neurocognitivas en aquellos niños y adolescentes con infección por el VIH [1-3]. El tipo de alteración y gravedad varía desde déficits focales a trastornos globales y graves. En la literatura encontramos descripción de alteraciones en el perfil neurocognitivo con un funcionamiento global normal o, por el contrario, pacientes con déficits menores pero con una mayor repercusión en su funcionamiento [4-6]. El origen de estas alteraciones parece ser multifactorial, estando involucrados factores familiares, ambientales, socioeconómicos y la propia infección [7,8].

De manera más específica, las funciones neurocognitivas que se ven alteradas en la infección por VIH pueden variar en número, severidad del daño y dominio afectado. Las alteraciones más frecuentemente descritas han sido las funciones atencionales [9–10], de velocidad de procesamiento [11-12], lingüísticas [13,14] y ejecutivas [1,12].

- **Atención:** existe una elevada prevalencia de déficits atencionales en la infección por VIH, tanto en adultos como en niños. Sin embargo, se desconoce si estos déficits están directamente relacionados con el virus o están influenciados por los factores ambientales, además, pocos estudios contemplan la prematuridad y bajo peso al nacer, eventos que pueden estar relacionados con un perfil inferior [14].

- **Velocidad de procesamiento:** Los resultados de diversos estudios llevados a cabo en población pediátrica y adulta apoyan la vulnerabilidad de este dominio en la infección por VIH [11-12].

- **Lenguaje:** En población pediátrica se observan frecuentemente déficits que afectan principalmente a la capacidad expresiva [15]. Déficits en esta área son importantes al afectar al rendimiento académico y poder influir en la adherencia terapéutica a través

de los niveles de comprensión verbal y lectora [16]. También se han asociado con la progresión de la enfermedad y mayor grado de inmunosupresión [17,18]. En algunos estudios se observa una mejoría en las habilidades lingüísticas a partir de la utilización de TAR, sin llegar a normalizarse la función [14,17].

- **Funciones ejecutivas:** Es frecuente encontrar problemas en el funcionamiento ejecutivo en los perfiles de alteración cognitiva asociada a la infección por el VIH, aunque depende del nivel de exigencia de la tarea [19]. Estas capacidades son vitales para lograr una autonomía en actividades de organización, planificación y responsabilidades propias de la edad, todo ello importante para un adecuado rendimiento escolar.

En cada paciente diagnosticado de infección por el VIH se debe hacer una valoración global de las funciones neurocognitivas, conductuales y emocionales que puedan estar alteradas, ya que no existe un perfil neuropsicológico único [20-24]. Deben tenerse en cuenta factores de riesgo como el propio TAR, factores ambientales y socioeconómicos.

El primer acercamiento al desarrollo cognitivo del paciente puede obtenerse a partir de consultar con el adolescente y sus padres la evolución de su rendimiento escolar y del día a día. Tras esto, cuando exista sospecha idealmente se realizará un cribado neurocognitivo por un neuropsicólogo clínico que pueda llevarse a cabo en las consultas ordinarias con el fin de detectar de forma precoz riesgos de sufrir trastornos neurocognitivos. Posteriormente será el propio especialista el que indique la necesidad de realizar una evaluación en profundidad. Para mayores de 18 años existen herramientas de cribado como la *NEU Screen* [25], que mide el perfil neurocognitivo a partir de 3 pruebas, con una duración estimada de 5-10 minutos y que, además, cuenta con validación en población española. Este tipo de cribados no existe en población pediátrica de VIH. Sin embargo, sería recomendable y tendría que valorar los diferentes procesos según la edad del niño, ya que hablamos de un cerebro en desarrollo.

Las últimas guías españolas sobre alteraciones neurocognitivas asociadas al VIH [26] recogen la recomendación de la *European AIDS Clinical Society* [27] de realizar tres preguntas como cribado para la evaluación específica de pacientes que no presenten factores de confusión (consumo de drogas, comorbilidades psiquiátricas o neurológicas, etc.): 1). Si existe pérdida frecuente de memoria, 2). Si se ha notado enlentecimiento en el razonamiento, planificación de actividades o resolución de problemas, 3). Si el paciente presenta dificultades para prestar atención en actividades

de larga duración, como por ejemplo, participar en una conversación o ver una película. La respuesta claramente afirmativa a una de estas preguntas se considera un funcionamiento anormal del paciente, y conlleva la necesidad de realizar una valoración de su estado emocional y de su perfil neuropsicológico. Además, si bien no existe una batería neuropsicológica universal en esta población, existe la recomendación de utilizar al menos 2 pruebas por dominio cognitivo, y se valora la importancia de incluir pruebas normalizadas en la población de estudio [28].

En la tabla 4 se hace referencia a pruebas neuropsicológicas baremadas en población española para la infancia y adolescencia. Siguiendo esta premisa, el Grupo Español de VIH y Sistema Nervioso Central (Grupo VIH-SNC) propuso la batería de instrumentos mínimos para la valoración cognitiva que aparece en la tabla 5, que pretende cubrir todos los rangos de edad en los que está presente la infección.

Conclusiones:

- El adolescente con infección por el VIH puede presentar alteraciones en el desarrollo neurocognitivo. A los factores de riesgo existentes –virus, TAR, factores ambientales y socioeconómicos- se suman los propios de las etapas escolar y adolescente.
- Desde la consulta el profesional debe estar atento a cambios o problemas en el rendimiento escolar o social del paciente, que pueden dar la voz de alarma acerca de la importancia de solicitar una evaluación neurocognitiva.
- Las funciones que más frecuentemente se han encontrado alteradas en el paciente pediátrico han sido la atención, la velocidad de procesamiento, el lenguaje y el funcionamiento ejecutivo, todas ellas muy ligadas, al éxito académico, e imprescindibles para lograr la autonomía propia de la edad, y a su vez para garantizar un buen control de la infección.

Recomendaciones:

1. Se debe recoger en la historia clínica el desarrollo y el estado actual del paciente acerca de sus hitos madurativos, rendimiento escolar y habilidades sociales para detectar un posible daño neurológico o alteración neurocognitiva (C-III).
2. Ante la sospecha de alteración neurocognitiva en el paciente adolescente

con VIH se debe derivar al profesional correspondiente en cada centro para que realice una evaluación completa de su perfil neurocognitivo, área conductual y estado emocional (C-III).

Tabla 4. Esquema de evaluación neurocognitiva

Evaluación Neurocognitiva	
F. Cognitivas generales	Cociente Intelectual
Funciones atencionales	At. Visual At. Selectiva At. Sostenida Interferencia
Velocidad de procesamiento	Velocidad de procesamiento
Funciones visoperceptivas motoras y espaciales	Percepción visual simple y compleja Visoespacialidad Reconocimiento de figuras superpuestas Prueba de Negligencia visual Reconocimiento y localización de puntos en un mapa
Funciones mnésicas	Memoria auditiva-verbal Memoria visual Memoria operativa
Motricidad	Dominancia lateral Movimientos alternantes Praxias ideomotora/ideacional
Funciones somatosensoriales	Localización de 2 puntos Discriminación de 2 puntos Extinción ante doble estimulación simultánea Reconocimiento de dedos Reconocimiento táctil de objetos
Lenguaje	Fluidez Verbal Denominación Repetición
Funciones ejecutivas	Fluidez Fonológica Fluidez Semántica Flexibilidad Cognitiva Planificación

Nota: Dominios recomendados para valorar durante una evaluación neurocognitiva en el adolescente. Preferentemente las pruebas utilizadas contarán con baremación en población española, que cubran los diferentes rangos de edad

Tabla 5. Consenso del Grupo Español de VIH y SNC para la Evaluación cognitiva mínima de pacientes con infección por VIH

Dominio Cognitivo	Pruebas Adultos	Pruebas Pediátricas (6-23 Años)
Atención	Dígitos del WAIS-IV	Dígitos directos del WISC-V / WAIS-IV
		CARAS-R. Test de Percepción de Diferencias-Revisado / Prueba atencional d2 (según edad)
Memoria de trabajo		Dígitos inversos del WISC-V / WAIS-IV
		Letter-Number Sequencing (LNS) de WISC / WAIS
Velocidad de procesamiento	TMT A	Sendero gris (ENFEN, 6-12 a) / TMT-A (>13 años)
	Symbol digit modalities test (SDMT) Versión oral	Codificación de símbolos (WISC / WAIS)
Memoria	TAVEC/CVLT	TAVECI (6-16) /TAVEC
Funciones ejecutivas	TMT-B (o Color Trails Test)	Sendero color (ENFEN, 6-12 años) / TMT-B (>13 años)
	Torre de Londres	Interferencia del ENFEN (6-12 años) / STROOP
Fluidez Verbal	PMR	Fluidez verbal (ENFEN, 6-12años) / PMR-Neuronorma (>13años)
	Animales	Fluidez verbal semántica: Animales (ENFEN, 6-12años) / Neuronorma (>13años)
Funciones visoespaciales		Figura compleja de Rey-Osterrieth
Habilidades motoras	Grooved Pegboard	Grooved Pegboard

Referencias

1. Bisiacchi PS, Suppiej A, Laverda A. Neuropsychological evaluation of neurologically asymptomatic HIV-infection children. *Brain Cogn.* 2000; 43: 49-52.
2. Bragança M, Palha A. Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(6):374-83
3. Knight WG1, Mellins CA, Levenson RL Jr, Arpadi SM, Kairam R. Brief report: effects of pediatric HIV infection on mental and psychomotor development. *J Pediatr Psychol.* 2000 Dec;25(8):583-7.
4. Chase C1, Ware J, Hittelman J, Blasini I, Smith R, Llorente A, Anisfeld E, Diaz C, Fowler MG, Moye J, Kaligh LI. Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics.* 2000 Aug;106(2):e25.
5. Frank EG1, Foley GM, Kuchuk A. Cognitive functioning in school-age children with human immunodeficiency virus. *Percept Mot Skills.* 1997 Aug;85(1):267-72.
6. Mialky E1, Vagnoni J, Rutstein R. School-age children with perinatally acquired HIV infection: medical and psychosocial issues in a Philadelphia cohort. *AIDS Patient Care STDS.* 2001 nov;15(11):575-9.

7. Smith R1, Malee K, Leighty R, Brouwers P, Mellins C, Hittelman J, Chase C, Blasini I; Women and Infants Transmission Study Group. Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):851-62.
8. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun; 19(2):144-51.
9. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV, et al. Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):10019.
10. Koekkoek S, de Sonnevile LM, Wolfs TF, Licht R, Geelen SP. Neurocognitive function profile in HIV-infected school-age children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 jul;12(4):290-7.
11. Smith R, Chernoff M, Williams PL, Malee KM, Sirois PA, Kammerer B, et al. Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(6):592-8.
12. Judd A, Le Prevost M, Melvin D, Arenas-Pinto A, Parrott F, Winston A, et al. Cognitive Function in Young Persons with and Without Perinatal HIV in the AALPHI Cohort in England: Role of Non-HIV-Related Factors. *Clin Infect Dis*. 2016 nov 15;63(10):1380-1387.
13. Brackis-Cott E, Kang E, Dolezal C, Abrams EJ, Mellins CA. The impact of perinatal HIV infection on older school-aged children's and adolescents' receptive language and word recognition skills. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 jun;23(6):415-21.
14. Le Doaré K, Bland R, Newell ML. Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics*. 2012 nov;130(5): e1326-44.
15. Millana L.C., Portellano J.A., Martínez-Arias R. Alteraciones neuropsicológicas en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Neurol*. 2007; 44:366-374.
16. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, McCutchan JA, Reicks C, Grant I; HNRC Group. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 May;10(3):317-31.
17. Rice ML, Buchanan AL, Siberry GK, Malee KM, Zeldow B, Frederick T, et al. Language impairment in children perinatally infected with HIV compared to children who were HIV-exposed and uninfected. *J Dev Behav Pediatr*. 2012 feb;33(2):112-23.
18. Iudicello J, Woods SP, Parsons TD, Moran L, Carey C, Grant I. Verbal fluency in HIV infection: A meta-analytic review. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Jan;13(1):183-9.
19. Dennis BC, Houff SA, Han DY, Schmitt FA. Development of neurocognitive disorders in HIV/AIDS. *Neurobehavioral HIV Medicine*. 2011 Mar; 3:9-18.
20. Wiley, C. A. Pathology of neurologic disease in AIDS. *Psychiatr Clin North Am*. 1994 Mar;17(1):1-15.
21. Depas G, Chiron C, Tardieu M, Nuttin C, Blanche S, Raynaud C et al. Functional brain imaging in HIV-1-infected children born to seropositive mothers. *J Nucl Med* 1995; 36:2169-2174
22. Hoare J, Ransford GL, Phillips N, Amos T, Donald K, Stein DJ. Systematic review of neuroimaging studies in vertically transmitted HIV positive children and adolescents. *Metab Brain Dis*. 2013 Dec 12.
23. Van Arnhem LA, Bunders MJ, Scherpbier HJ, Majoie CB, Reneman L, Frinking O, et al. Neurologic abnormalities in HIV-1 infected children in the era of combination antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2013 May 15;8(5): e64398.
24. Heaton, RK, Grant, I, Butters, N, White, DA, Kirson, D, Atkinson, JH, et al. The HNRC 500—Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995 May;1(3):231-51.
25. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Pérez-Álvarez N, Fumaz CR, Garolera M, Doval E, et al. A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug 15;63(5):585-92.
26. Documento de Consenso sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH. Documento de Consenso sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH. (enero 2013). Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoManejoClinTrastornosNeurocognitivosVIH.pdf>

27. EACS Guidelines. Version 9.0. September 2018. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf y <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-spanish.pdf>
28. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99.

4. Información y revelación de la enfermedad. Implicaciones emocionales.

4.1 Importancia de la revelación

Además de los factores comunes a otras enfermedades crónicas como son el alto seguimiento en el sistema sanitario, la dependencia constante de la mediación o la percepción de alteración o riesgo de su propia salud, a la infección por el VIH se suma el estigma asociado a la infección. También afectan a la vida cotidiana del paciente factores como el riesgo y miedo de transmisión (incluso en casos en los que no existe riesgo real), el modo en que éste afecta a las prácticas sexuales, y el hecho de que, en muchos casos, se trata de una enfermedad familiar, ya que la mayoría de los adolescentes han adquirido la infección a través de transmisión vertical [1].

El hecho de que los pacientes conozcan y hablen acerca de la infección se ha mostrado como factor de protección frente a la problemática comportamental asociada, tanto de adherencia, como rendimiento académico e integración social [2,3].

La Academia Americana de Pediatría (AAP) [4] señala que los niños y adolescentes con conocimiento de su diagnóstico muestran mayor autoestima que los que no lo conocen. Además identifica los siguientes puntos a tener en cuenta a favor de la revelación temprana:

1. Los padres o cuidadores deben ser aconsejados por profesionales y tener toda la información disponible acerca del diagnóstico.
2. Las revelaciones deben ser individualizadas en cada caso en cuanto a tiempo y modo de información.
3. Los pacientes no sólo deben conocer el diagnóstico sino también su perspectiva de futuro y pronóstico.
4. La revelación debe producirse en edad escolar, lo antes posible, especialmente con pacientes con síntomas u hospitalizados.
5. Los adolescentes deben conocer su diagnóstico, pronóstico, aspectos relacionados con el auto-cuidado y protección sexual.
6. Los adolescentes deben conocer su diagnóstico y ser animados a tomar decisiones propias respecto a su cuidado, además de involucrar en ello a su entorno.

Por otro lado, Wiener y Battles [5] encuentran nexos entre revelación más temprana y factores como mejor desempeño psicosocial, menos síntomas post-traumáticos, mejor revelación del paciente a sus parejas sexuales y mejor desempeño social con iguales. Por todo ello, la revelación de la infección y el tratamiento no sólo es un derecho del paciente sino también un proceso clave para promover actitud de afrontamiento, generar una adaptación emocional al diagnóstico y al pronóstico, conseguir una buena adherencia y promover la participación activa del paciente en las decisiones que se tomen sobre ella.

4.2 Planificación temporal de la revelación

La Academia Americana de Pediatría recomienda que la revelación comience durante la etapa escolar en la infancia [4]. Cada etapa de desarrollo implica una determinada capacidad de comprensión de la información y genera diferentes necesidades emocionales, por ello es esencial identificar las mismas en cada paciente y adaptar la revelación a su estado y necesidad.

La revelación completa-se hace en etapas sucesivas [6], de forma que se permita hacer comprender al niño la información de menor a mayor complejidad en función a sus conocimientos y a los conocimientos nuevos, utilizando la repetición en diferentes tiempos de lo explicado para fijar las ideas y facilitar el reprocesamiento, y dando pasos progresivos en la revelación de pronóstico de forma que haya una adaptación emocional al diagnóstico [6]. La información debe ser veraz, responder de forma completa a las dudas que los niños y adolescentes formulen, e ir acompañada de claves de seguridad para asegurar un buen afrontamiento [6].

Los tiempos de revelación sufrirán variación en función a la curiosidad del niño y a la capacidad de retención y asimilación de la información que él tenga. Se han descrito unas etapas orientativas preestablecidas que orientan al proceso basadas en el programa propuesto por Tasker [7] y adaptado a las condiciones actuales de seguimiento clínico.

1. Fase de secreto

Los padres o tutores reciben la información y comienzan a elaborar emocionalmente la situación de cara a tener una buena concepción de la infección y a poder manejar la información de forma sobria.

2. Fase exploratoria

Los padres o tutores no revelan el diagnóstico pero evalúan las condiciones del entorno para hacerlo y comienzan a tratar aspectos del seguimiento médico con el niño.

3. Fase de preparación

Los padres o tutores comienzan a planear la revelación tanto con su entorno social como con los profesionales encargados.

4. Fase de revelación

Los padres o tutores revelan el diagnóstico al niño junto con el profesional y satisfacen toda su curiosidad al respecto.

4.3 Modo de revelación

Actualmente existen muchos estudios que relacionan la aparición de alteraciones emocionales en los pacientes con las condiciones de su entorno psicosocial [8-10] como dificultad económica, fallecimiento de progenitores, aislamiento social, situaciones estresantes concomitantes, eventos traumáticos, etc., por lo que es fundamental en esta población atender a los mencionados aspectos y desarrollar dispositivos interdisciplinarios de seguimiento de forma paralela a la revelación. Al tratarse de menores, el trabajo con los padres o cuidadores será entonces de vital importancia [2,4].

La revelación además debe ser progresiva [7] puesto que el descubrimiento sorpresivo del diagnóstico puede suponer dificultades de asunción del mismo [3].

En cada caso, las características del entorno familiar son relevantes en el seguimiento, es importante identificar de qué forma ven la infección por el VIH los cuidadores del niño dado que en las relaciones que mantengan con él podrán expresar patrones de afrontamiento y perspectivas de comprensión [11].

Por ello, la comunicación con los padres/cuidadores es parte fundamental del seguimiento puesto que frecuentemente sus miedos y/o sentimientos de culpa reaparecen en el momento de revelar al niño su estado de infección [11].

Por lo ya mencionado, es importante detectar otros factores, además de las creencias e información respecto de la infección por el VIH, esto es:

- Si existen otros problemas en la familia: económicos, vivienda, otras enfermedades, discapacidad, etc.
- Si existen filtros culturales, religiosos o de creencias que dificulten una adecuada comprensión de la enfermedad, de la utilidad del tratamiento, de las conductas de auto-cuidado, etc.
- Si hay historias agregadas de duelos y/o de conflictos parentales o familiares que no han sido bien resueltos y afecten a la pauta de relaciones familiares.
- Si el paciente presenta comorbilidad de trastorno o síndrome afectivo que genere problemas de adherencia o rechazo del tratamiento [12-13].

4.3.1 Primera etapa (Antes de 12 años)

Junto con su desarrollo cognitivo, los pacientes pueden progresivamente desarrollar un conjunto de conocimientos que les faciliten la comprensión de su situación clínica, la importancia de la medicación o su pronóstico personal asumiendo emocionalmente dicho aspecto en su percepción personal [4,6,7]. Por ello se recomienda comenzar antes de la adolescencia, etapa en la que la búsqueda de la identidad independiente y la incertidumbre ante el futuro generan una susceptibilidad emocional mayor ante dichos aspectos [14,15], ya que se conoce que la revelación puede provocar aumento de estrés y alteración conductual si la asunción no es positiva [16-17].

La evidencia en relación al momento de la revelación [14-15] establece que es más conveniente conocer claramente el estado de infección, el término VIH, la diferencia con SIDA, como se infectó y las vías posibles de transmisión, antes de encontrarse inmersos en la crisis de identidad que en general se produce en la adolescencia, sin embargo, hasta llegar a dicho momento se recomienda progresivamente ir explicando al niño sobre las visitas médicas, medicación u otros aspectos relacionados con su infección [18] hasta llegar a la revelación completa [7].

Aspectos a informar [3-4, 7,17]:

- Qué es el sistema inmune.
- Qué son los patógenos.
- Cuál es la situación clínica del paciente.
- Qué problemas le puede generar su situación clínica.
- Cómo afrontar su infección (medicación y pautas).
- Claves estimulatorias de adherencia.
- Por qué tiene infección por el VIH
- Cuál es su pronóstico vital.
- Qué es el VIH y qué es el sida.
- Cómo se transmite.

Hay ciertos factores que deben tenerse en cuenta para demorar la revelación [4,7]:

- Que los padres expresen miedos, reticencias o negativas a tratar la infección abiertamente.
- Que el niño tenga algún tipo de déficit cognitivo o trastorno del desarrollo que le impida comprender la información o requiera simplificarla al máximo.
- Que ocurra o haya ocurrido recientemente algún evento estresante que genere una alteración emocional previsiblemente temporal y justifique un aplazamiento.

4.3.2 Segunda etapa (A partir de 12 años)

El inicio de relaciones sexuales más temprano encontrado en adolescentes en riesgo de exclusión en España se sitúa sobre los 13 años [19,20], por lo tanto, es en este punto donde se ubica el comienzo de la segunda etapa de revelación en la que se focalizará en la sexualidad y protección sexual, además de renovar y ampliar los temas tratados anteriormente [11].

Resulta imprescindible repetir la información [11] en diferentes momentos de manera que tenga un espacio de ventilación de posibles nuevos miedos y/o expresión de nuevas dudas acerca del presente o del futuro de su infección en referencia a distintas áreas de su vida [2-3, 7,11].

La figura del profesional con un vínculo establecido con el paciente con quien pueda aclarar aspectos como la maternidad/paternidad, dudas de índole sexual o miedos ante la revelación y recibir respuestas precisas con información veraz se presenta como una necesidad en esta etapa [4,6-7,11].

Recomendaciones

1. *Los profesionales sanitarios deben mantener un diálogo continuo y colaborar con los cuidadores primarios de los menores con infección por el VIH, desde la infancia, en la revelación del diagnóstico de una forma ajustada a su desarrollo (A-III).*
2. *Se recomienda promover la autonomía del niño teniendo en cuenta que el vínculo con los profesionales de la salud lo acompañará toda su vida. (C-III).*
3. *Los profesionales sanitarios deben:*
 - *Valorar la preparación de los cuidadores para realizar la revelación del diagnóstico a su hijo o hija (A-III).*
 - *Desarrollar con los cuidadores un plan para la revelación, de forma individualizada y que se adapte a las necesidades de la familia y del menor (A-III).*
 - *Los profesionales sanitarios, preferiblemente una sola persona encargada de ello, debe hablar con los cuidadores del menor con el VIH sobre:*
 - *Preocupaciones del cuidador sobre la revelación del diagnóstico (A-III).*
 - *Importancia de mantener una comunicación continua con su hijo o hija con respecto a aspectos de salud (A-III).*

- Peligros potenciales de la no-revelación una vez alcanzada la adolescencia a largo plazo **(B-III)**.
 - Facilitar una revelación por etapas que se inicie en la infancia con explicaciones sobre la salud y el sistema inmune hasta la revelación del diagnóstico VIH **(A-III)**.
4. Una vez realizada la revelación completa los profesionales sanitarios, preferiblemente una sola persona encargada de ello, debe:
- Evaluar el bienestar emocional y funcionamiento escolar, familiar y personal del niño/a o adolescente **(A-III)**.
 - Proporcionar apoyo continuado al menor y su familia en la adaptación a vivir con infección por el VIH **(A-III)**.

Referencias

- 1 AVERT. Prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV. 2018. <https://www.avert.org/professionals/hiv-programming/prevention/prevention-mother-child> (Recuperado el 18/12/2018)
- 2 Nehring W, Lashley F, Malm K. Disclosing the diagnosis of pediatric HIV infection: Mothers' views. *J Soc Pediatr Nurs* 2000; 5:5-14.
- 3 Blasini I, Chantry C, Cruz C, Ortiz L, Salabarría I, Scalley N, et al. Disclosure model for pediatric patients living with HIV in Puerto Rico: Design, implementation, and evaluation. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25:181-189.
- 4 Committee on Pediatric AIDS. (1999). Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*, 103(1), 164-166.
- 5 Wiener, L. S., & Battles, H. B. (2006). Untangling the web: a close look at diagnosis disclosure among HIV-infected adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 38(3), 307-309.
- 6 Trejo, A., Palacio, J., Mosquera, M., Blasini, I., & Tuesca, R. Revelación del estado serológico para VIH/SIDA en niños, niñas y adolescentes: Una revisión teórica(a). *Revista Chilena de Salud Pública* 2009;13(3).
- 7 Tasker, M. How can I tell you? Secrecy and disclosure with children when a family member has AIDS. ED360768 Bethesda 1992, Health Resources and Services Administration (DHHS/PHS), Rockville, MD. Bureau of Maternal and Child Health and Resources Development. ISBN-0-937821-82-9
- 8 Smith R, Wilkins, M. Perinatally acquired HIV infection: Long-term neuropsychological consequences and challenges ahead. *Child Neuropsychol*. 2015;21(2):234-68.
- 9 Mellins CA, Malee KM. Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: Lessons learned and current challenges. *J Int AIDS Soc*. 2013 Jun 18; 16:18593.
- 10 Howland LC, Storm DS, Crawford SL, Ma Y, Gortmaker SL, Oleske JM. Negative life events: risk to health-related quality of life in children and youth with HIV infection. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2007 Jan-Feb;18(1):3-11.
- 11 New York State Department of Health AIDS Institute: www.hivguidelines.org (Recuperado el 18/12/2018)
- 12 Mutumba, M, Bauermeister, JA, Elkington, KS, Bucek, A, Dolezal, C, Leu, CS, & Mellins, CA. (2016). A prospective analysis of changes in mental health symptoms among perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected urban youths. *The Journal of Adolescent Health*. Official Publication of the Society for Adolescent Medicine, 58(4), 460–466.
- 13 Hudelson C, Cluver L. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy among adolescents living with HIV/AIDS in low- and middle-income countries: A systematic review. *AIDS Care* 2015 27(7), 805–816.
- 14 Bibace R, Walsh ME Development of children's concepts of illness. *Pediatrics*. 1980 Dec; 66(6):912-7.

- 15 Perrin EC, Gerrity PS There's a demon in your belly: children's understanding of illness. *Pediatrics*. 1981 Jun; 67(6):841-9.
- 16 Funck-Brentano I, Costagliola D, Seibel N, Straub E, Tardieu M, Blanche S. Patterns of disclosure and perceptions of the human immunodeficiency virus in infected elementary school-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:978-985.
- 17 Shaffer A, Jones DJ, Kotchick BA. Telling the children: Disclosure of maternal HIV infection and its effects on child psychosocial adjustment. *J Child Family Studies* 2001; 10:301-313.
- 18 Lester P, Chesney M, Cooke M, Weiss R, Whalley P, Perez B, et al. When the time comes to talk about HIV: factors associated with diagnostic disclosure and emotional distress in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Nov 1; 31(3):309-17.
- 19 Bermúdez M, Castro Á, Madrid J, Buéla-Casal G. Análisis de la conducta sexual de adolescentes autóctonos e inmigrantes latinoamericanos en España. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2010;10(1),89-103.
- 20 Prado G, Schwartz SJ, Pattatuci-Aragón A, Clatts M, Pantin H, Fernández MI, et al. The prevention of HIV transmission in Hispanic adolescents. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 84 (Supl.1), 43-53.

5. Tratamiento antirretroviral

5.1 Pautas de tratamiento antirretroviral en el adolescente.

Este capítulo está desarrollado en las guías de tratamiento del niño y adolescente con infección VIH [1]. En las tablas 6 y 7 se recogen estrategias de TAR de inicio más dirigidas al adolescente. En cuanto a las estrategias de rescate siguen las mismas recomendaciones descritas en las guías referidas, si bien, si el paciente ya tiene 18 años se pueden consultar las de tratamiento antirretroviral de adultos recogidas en la página del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [2].

Tabla 6. TAR de inicio en el adolescente. Pautas en mayores de 12 años

La recomendación para cada pauta, y en cada rango de edad, se ha realizado en base a la eficacia de los fármacos, pero considerando siempre la existencia de una presentación adecuada a la edad, la tolerancia, la toxicidad, la posología, y el riesgo de interacciones farmacológicas.

Recomendaciones

1. Las pautas preferentes en adolescentes (o > 12 años) incluyen regímenes con fármacos de alta barrera genética y generalmente bien tolerados, como DTG, DRV+r y ATV+r (C-III).
2. Se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas, en pautas de una vez al día (B-II).
3. Se deben evaluar las posibles interacciones antes de la elección del TAR. En mujeres de edad fértil la elección del TAR también se realizará en base al deseo de embarazo o la toma de anticonceptivos (B-II)

Tabla 6. TAR de inicio en el adolescente. Pautas en mayores de 12 años

Pauta de Elección	Comentarios
ABC/3TC/DTG¹ TAF/FTC/EVGc² TAF/FTC/DRVc³ TAF/FTC + DTG¹ TAF/FTC + DRV+r³ TAF/FTC + RAL⁴ TAF/FTC + ATV+r⁵ TAF/FTC + ATVc⁵	1 La combinación ABC/3TC/DTG en comprimido único está aprobada a partir de 40 kg. ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. DTG está contraindicado en las mujeres que quieran quedarse embarazadas. Se debe excluir el embarazo en mujeres en edad fértil antes de comenzar DTG. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que estén tomando DTG que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento. Si se confirma el embarazo en el primer trimestre mientras una mujer está tomando DTG, se recomienda cambiar a un tratamiento alternativo a menos que no haya una alternativa adecuada. 2 La combinación TAF/FTC/EVGc está aprobada a partir de 35 kg. Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI. Interacciones con anticonceptivos orales. 3 Es imprescindible evaluar posibles interacciones. 4 RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas, en pacientes con más de 40 kg. 5 Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. Es imprescindible evaluar posibles interacciones
Pauta Alternativa	Comentarios
ABC/3TC + DRV+r^{6,7} ABC/3TC + DRVc^{6,7} ABC/3TC + ATV+ r⁷ ABC/3TC + ATVc⁷ TAF/FTC/ RPV⁸	6 ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; Es imprescindible evaluar posibles interacciones. 7 Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL. Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. Es imprescindible evaluar posibles interacciones. 8 No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL. Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. Se debe tomar siempre con una comida.
Otra Pauta Alternativa	Comentarios
TDF/FTC/EFV⁹ TAF/FTC + EFV⁹	9 Los regímenes con EFV no son de elección en la mujer en edad fértil con posibilidad de embarazo, ni en el caso de inicio de tratamiento de una mujer en las 8 primeras semanas de gestación. Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN.

Tabla 7. TAR de inicio en el adolescente. Pautas en mayores de 18 años

3º Fármaco	Pautas†	Comentarios‡
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.		
INI	BIC/FTC/TAF*	
	DTG/ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. - DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica.
	DTG+FTC/TAF**	- DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	RAL+FTC/TAF**	- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas.
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	DTG+3TC	- No recomendado en pacientes con CD4+ menor de 200/mm3 o CVP >500.000 por no disponerse de información suficiente. Puede considerarse de elección en pacientes con CD4+ >200/mm3 y CVP <500.000 cop/ml - DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica.
	EVG/c/FTC/TAF	- Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+ FTC/TAF***	- Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia). - Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF*, **	- Existe una combinación de DOR/3TC/TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no exista riesgo de desarrollarlas.
	RPV/FTC/TAF**	- No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. - Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida

† En el caso de mujeres embarazadas o de pacientes con tuberculosis estas recomendaciones no son válidas y se debe utilizar la información existente en los apartados correspondientes y las guías específicas.

Si se opta por un inicio rápido tras, el diagnóstico, es habitual no disponer del resultado del estudio de resistencias ni de la determinación de HLA-B*5701, por lo que no se deben utilizar regímenes basados en ITINN ni con abacavir. Si se inicia el TAR antes de disponer de los resultados del recuento de linfocitos CD4+ o CVP hay que evitar de inicio los regímenes cuya recomendación esté condicionada por estos resultados (como los basados en rilpivirina o la combinación DTG+3TC).

Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas.

Los ensayos clínicos en los que se fundamenta la evidencia de cada pauta se referencian en el texto.

‡ Los comentarios reflejan aspectos que se deben considerar en la elección de régimen, pero no pretenden ser una guía exhaustiva de las precauciones a tomar en el uso de los fármacos. Para mayor información se recomienda revisar el texto del documento, así como las fichas técnicas de los fármacos.

En otro apartado de estas guías se tratan aspectos de precio y de costes de los diferentes regímenes terapéuticos. Simultáneamente con las guías se publica un artículo en el que se hace un análisis formal de coste/eficacia de las pautas recomendadas.

* Doravirina (DOR), y las combinaciones coformuladas de BIC/ FTC/TAF y DOR/3TC/TDF han sido aprobadas por la EMA aunque en el momento de redactar estas guías aún no están disponibles en España.

** La utilización de tenofovir como tenofovir disoproxilato puede considerarse una alternativa a TAF cuando no se asocie a un fármaco potenciado, siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no exista riesgo de desarrollarlas.

*** DRV se puede potenciar con ritonavir o cobicistat. La combinación con cobicistat disminuye el número de pastillas al estar coformulado. En la elección de potenciador se deben revisar las posibles interacciones, que en ocasiones no coinciden.

Referencias

1. Documento de consenso SEIP/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en el niño y adolescente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización 2019).
2. Documento de consenso de GeSIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019). Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSannitarios/docTAR2019vFinalCONresaltresTablas_V8feb19.pdf

5.2. Simplificación del TAR.

Se denomina simplificación de un TAR a los cambios que se realizan en el régimen actual para facilitar la adherencia. Puede realizarse por reducción del número de fármacos antirretrovirales del número de comprimidos usando co-formulaciones o TAR completo en una sola pastilla una vez al día (STR, del inglés *single tablet regimen*) [1]. También incluiría los cambios realizados para minimizar los efectos adversos o las restricciones alimentarias. Las estrategias de simplificación tienen como objetivos mejorar la adherencia a largo plazo, menor riesgo de fracaso terapéutico y mejorar la calidad de vida. Los nuevos fármacos antirretrovirales y las nuevas coformulaciones ofrecen nuevas opciones para la simplificación del TAR sin comprometer la eficacia virológica.

5.2.1. Simplificación con disminución de número de comprimidos.

La adherencia al TAR es fundamental no sólo para mejorar el estado de salud, también para favorecer la calidad de vida, la prevención de la infección por el VIH, la supresión de la carga viral y la prevención en la aparición de resistencias aumentando la supervivencia.

Los TAR de comprimido único son más fáciles de usar que el resto de posologías. Parece existir mayor supresión viral, menos alteraciones de laboratorio Grado 3-4 y mejor adherencia que los regímenes multicomprimido (MTR; del inglés *multi tablet regimen*) [2]. Sin embargo, existen datos donde sólo se ha demostrado una superioridad clara de los STR respecto a MTR en estrategias de cambio desde un MTR a un STR, pero no en pacientes naïve [3,4].

5.2.2. Simplificación por disminución de número de FAR.

La simplificación disminuyendo número de FAR trata de evitar el desarrollo de toxicidad a medio y largo plazo, la interacción con otros medicamentos y el desarrollo de resistencias virales reduciendo, además, los costes del TAR.

Gracias a la aparición de nuevos FAR con alta potencia y barrera genética en los últimos años se ha evaluado la eficacia y seguridad de monoterapias y terapias duales.

Los estudios con estas estrategias de simplificación se han realizado en población adulta. Las recomendaciones de este tipo de simplificación deben ser aplicadas a adolescentes postpuberales (estadío Tanner IV o V), los adolescentes prepuberales deben seguir las indicaciones de TAR aplicadas a niños. En la actualidad está en marcha un ensayo multicéntrico, randomizado que evalúa la seguridad y eficacia de terapia dual con un INI más DRV+r en niños con carga viral suprimida [5].

a. Terapias duales

a.1) Terapia dual con 3TC y ATV+r o DRV+r

Los estudios SALT y ATLAS-M han demostrado la no inferioridad de la terapia dual ATV+r+3TC a las 96 semanas frente ATV+r+2ITIAN en pacientes virológicamente suprimidos durante al menos 6 meses. No se observó diferencias en la aparición de efectos adversos ni en el desarrollo de resistencias virales [6,7].

Posteriormente, el estudio DUAL ha demostrado la no inferioridad de la combinación DRV+r+3TC a las 48 semanas frente a la triple terapia [8]. Esta estrategia de simplificación evitaría la toxicidad a largo plazo de los ITIAN, reservaría opciones terapéuticas futuras y reduciría costes de la terapia antirretroviral.

El uso de esta terapia requiere (i) ausencia de infección crónica por el VHB, (ii) carga viral suprimida durante al menos 6 meses y (iii) ausencia de mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa, o antecedente de fallos virológicos previos con IP potenciado o con 3TC.

a.2) Terapia dual con RPV y DTG

Basado en los estudios SWORD 1 y 2, la simplificación en pacientes con carga viral suprimida desde un régimen con dos ITIAN más IP, ITNN o INI a la terapia dual con RPV y DTG es eficaz y segura sin un riesgo aumentado de selección de resistencias [9].

b. Monoterapias con fármacos antirretrovirales

b.1) Monoterapia con DRV potenciado

Un meta-análisis de estudios de simplificación a monoterapia con IP potenciados concluyó que esta estrategia está asociada con menor supresión viral a largo plazo. Sin embargo, la mayoría de pacientes con CV detectable consiguieron re-supresión tras la

intensificación con NRTIs sin mayor riesgo de desarrollo de resistencias ni mayor deterioro cognitivo que los pacientes con tripe terapia [10].

b.2) Monoterapia con DTG

Dada su potencia y alta barrera genética, dolutegravir podría ser un buen candidato para tratamiento en monoterapia; sin embargo, el estudio DOMONO [10] demostró una tasa elevada de fracaso virológico a las 24 semanas asociado a selección de mutaciones de resistencias en el gen de la integrasa en pacientes que han cambiado su TAR a monoterapia con DTG, no siendo por ello recomendada la monoterapia con DTG.

5.2.3 Simplificación para reducir toxicidad.

En la actualidad se considera que existe recomendación fuerte para realizar simplificación por toxicidad con el uso de los siguiente FAR en las condiciones referidas.

- **EFV:** en caso de sintomatología del sistema nervioso central: mareo, trastornos del sueño.
- **TDF:** en pacientes con osteopenia, osteoporosis u osteomalacia en los que se descarte otras causas. En pacientes con disminución del FGe o disfunción tubular. Teniendo en cuenta función renal/tubular antes del inicio de TDF y existencia de otros factores que puedan empeorar la función renal.
- **IP potenciados con Ritonavir:** si existe diarrea u otros síntomas gastrointestinales que interfieren con la calidad de vida. Se considera cambio obligado.

Recomendaciones

1. *Simplificación con disminución de número de comprimidos. No existe la suficiente evidencia para demostrar que el cambio de un régimen TAR con múltiples comprimidos a un régimen de comprimido único sea necesario en la mayoría de los pacientes (B-III).*
2. *Terapia dual con 3TC y ATV+r o DRV+r. La simplificación de 2 ITIAN + ATV+r o DRV+r a terapia dual con 3TC+ATV+r o 3TC+DRV+r en adolescentes con estadio Tanner IV o V con en los que se demuestre (i) ausencia de infección crónica por el VHB, (ii) carga viral suprimida durante al menos 6 meses y (iii) ausencia de mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa, o antecedente de fallos virológicos previos con IP potenciado o con 3TC, es una opción segura y eficaz (A-I).*
3. *Terapia dual con RPV y DTG. La simplificación de 2 ITIAN + IP, ITNN o INI a terapia dual con RPV+DTG en pacientes con carga viral suprimida es una opción segura y eficaz en adolescentes con estadio Tanner IV o V (A-I).*

4. Monoterapia con DRV potenciado. La monoterapia con DRV+r es una estrategia menos segura que la terapia convencional o dual con DRV+r + 3TC (C-I).
5. Monoterapia con DTG. La monoterapia con dolutegravir no es segura virológicamente (C-I).
6. Simplificación para reducir toxicidad. EFV si sintomatología de SNC, TDF si toxicidad ósea o renal, IP potenciados con ritonavir si sintomatología gastrointestinal (A-I).

Referencias

- 1 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- 2 Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine*. Oct 2015;94(42): e1677.
- 3 Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. May 2014;58(9):1297-1307.
- 4 Cotte L, Ferry T, Pugliese P, Valantin MA, Allavena C, Cabié A, et al. Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy – Results from a large French multicenter cohort study. *PLoS One*. 2017;12(2): e0170661.
- 5 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02383108. Strategy for Maintenance of HIV Suppression with Once Daily Integrase Inhibitor + Darunavir/Ritonavir in Children (SMILE).
- 6 Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother* 2016; 72:246-53.
- 7 Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother*. 2017 Apr 1;72(4):1163-1171.
- 8 Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis* 2017;10.1093/cid/cix734.
- 9 Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018 Mar 3;391(10123):839-849.
- 10 Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Dec;4(12): e547-e554.

6. Toxicidad asociada al TAR. **Interacciones farmacológicas.**

Toxicidad asociada al TAR

En la tabla 8 se presentan de forma esquemática las principales toxicidades asociadas al TAR, de presentación tanto precoz como tardía, los fármacos más frecuentemente implicados y el abordaje terapéutico básico.

Interacciones farmacológicas

La presencia de tratamientos previos en el paciente con infección por VIH o el inicio de tratamientos por patología concomitante deben implicar la revisión minuciosa de la pauta de ARV de inicio o preexistente para evitar interacciones farmacológicas. Algunas familias de ARV presentan un elevado potencial de interacciones, como los ITIAN y, sobre todo, los IP. Entre los ITIAN, TDF o TAF presentan un potencial de interacciones superior a otros fármacos de esta familia. Los ITIAN presentan interacciones fundamentalmente, aunque no exclusivamente, con antituberculosos, anticoagulantes, antiepilépticos, antifúngicos, macrólidos, etc. El potencial de interacciones de los IP es tan elevado que se recomienda una revisión minuciosa antes de su utilización concomitante con cualquier fármaco en ficha técnica. Actualmente la familia de inhibidores de la integrasa cuenta con la ventaja de un menor potencial de interacciones que otras familias, no obstante, no se recomienda la administración de los mismos junto a algunos antiácidos o laxantes.

Algunos recursos en internet pueden resultar de utilidad para evaluar de forma práctica el potencial de interacciones de los ARV, sin descuidar la necesidad de consultar las correspondientes fichas técnicas para cada fármaco:

- **HIV Drug Interactions. University of Liverpool:** <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- **Drugs.com:** <https://www.drugs.com/>

Recomendaciones

1. *Debe monitorizarse estrechamente a todo paciente que inicie tratamiento y en cada visita en función del tipo de antirretroviral que reciba (A-II).*
2. *En caso de toxicidad, salvo leve y transitoria, debe realizarse el cambio a una pauta antirretroviral con mejor perfil de toxicidad (A-II).*

Referencias:

1. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:77-84
2. Mora S, Sala N, Bricalli D, Zuin G, Chiumello G, Viganò A. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15:1823-9
3. Beregszaszi M, Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodríguez E, Baltakse V, Polak M, et al. Severe insuline resistance contrasting with mild anthropometric changes in the adipose tissue of HIV-infected children with lipodystrophy *Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27:25-30
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [28/10/2018]
5. Fris-Moller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349:1993-2003Uptodate. www.uptodate.com. Acceso el 11/12/14
6. Lahoz R, Noguera A, Rovira N, et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:376-9.
7. Rutstein RM, Samson P, Fenton T, Fletcher CV, Kiser JJ, Mofenson LM, et al. PACTG 1020A Study Team. Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Feb;34(2):162-7.
8. Couzigou C, Daudon M, Meynard JL, Borsa-Lebas F, Higuieret D, Escaut L, et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis*. 2007;45: e105-e108
9. Viganò A, Zuccotti GV, Martelli L, Giacomet V, Cafarelli L, Borgonovo S, et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children: a prospective, 96-week longitudinal study. *Clin Drug Investig*. 2007; 27:573-581.
10. Giacomet V, Erba P, Di Nello F, Coletto S, Viganò A, Zuccotti S. Proteinuria in paediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *World J Clin Cases*. 2013 Apr 16;1(1):13-8.
11. Soler-Palacín P, Melendo S, Noguera-Julian A, Fortuny C, Navarro ML, Mellado MJ, et al. Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens. *AIDS*. 2011;25:171-6.
12. Aurpibul L, Puthanakit A. Review of tenofovir use in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Apr;34(4):383-91
13. Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, González Tomé MI, Guillén Martín S, Bellón Cano JM, Navarro Gómez M, et al. Anaemia and neutropenia in a cohort of non-infected children of HIV-positive mothers. *An Pediatr*. 2008; 69:533-43.

Tabla 8. Toxicidad del TAR. Observaciones y manejo

Toxicidad		TAR	Observaciones y manejo
Toxicidad metabólica	Hipercolesterolemia	IP (potenciados con ritonavir o cobicistat), sobre todo LPV/r	Considerar cambio a IP con mejor perfil metabólico (ATV+r, DRV+r) o a otras familias [1-6]. RAL, DTG y RPV parecen presentar menor riesgo.
		d4T> ZDV TAF	Considerar cambio a otro ITIAN con mejor perfil como 3TC, ABC o TDF
		EVG/c	Considerar cambio a otro INI (RAL o DTG)
	Hipertrigliceridemia	LPV/r, d4T, ZDV, TAF, EVG/c	Considerar cambio a IP con mejor perfil metabólico o a otras familias [1-6]. RAL, DTG y RPV parecen presentar menor riesgo.
	Lipoatrofia	ITIAN	Principalmente d4T, ZDV, ddl. Considerar cambio a otro ITIAN[1-6]
	Lipohipertrofia	IP	Considerar cambio a IP con mejor perfil u otras familias [1-6]
	Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina	Algunos IP (sobre todo LPV/r)	Considerar cambio a INI o RPV [1-6]
		ddl, d4T, ZDV	Cambio a otro ITIAN
Toxicidad a cardiovascular	Riesgo de enfermedad cardiovascular	Cualquier TAR (sobre todo IP)	A largo plazo, probablemente debido a las alteraciones metabólicas, en general el TAR y especialmente los IP [1-6]. RAL, DTG y RPV parecen presentar menor riesgo.
		ABC	Los datos que lo asocian al incremento de riesgo de infarto de miocardio provienen de estudios observacionales. Otros estudios similares no lo han documentado, por lo que se trata de un efecto controvertido [1-6].
	Defectos de conducción	EFV, RPV, SQV+r	Prolongación del QT. Considerar cambio de régimen (IP -no SQV+r- o INI si uso concomitante previsto de fármacos con prolongación de QT.
		ATV+r, LPV/r, SQV+r	Prolongación PR (datos en adultos) ⁴

Toxicidad neurológica	Insomnio, alteraciones del sueño	EFV, RPV, INI	Especialmente frecuente, sobre todo en las primeras 6 semanas. Se recomienda administración nocturna. Si persiste valorar cambio a IP o ETR ⁴
	Síntomas neuropsiquiátricos: depresión, ideación suicida, etc.	RPV, INI (principalmente DTG)	Sobre todo, si antecedentes neuropsiquiátricos. Valorar cambio a RAL, IP o ETR [4]
	Neuropatía periférica	d4T, ddl	Poco frecuente
	Neuritis óptica	ddl	Poco frecuente, <5%, reversible. Valorar la realización periódica de fondo de ojo o si hay síntomas visuales
Toxicidad cutánea	Rash	Cualquier TAR	Muy frecuentes con EFV (46%) y NVP (21%) , generalmente leves, no suelen requerir la suspensión
	Reacciones de hipersensibilidad	ABC	Fiebre, rash, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dificultad respiratoria etc. (2%). Potencialmente letal, obliga a la suspensión inmediata y definitiva de ABC, por lo que debe hacerse siempre estudio HLA-B*5701: si positivo está contraindicado el uso de ABC (usar TDF, TAF o ZDV).
		NVP	Rash, hepatotoxicidad, fiebre, fatiga, mialgias, etc. (4%). Generalmente en las primeras 8 semanas. Obliga a la suspensión inmediata y definitiva de NVP
		ETV, MVC, RAL, DTG	Obliga a la suspensión inmediata y definitiva
	Hiperpigmentación de uñas	ZDV	Datos provenientes de adultos ⁴
	Tinte icterico ⁷	ATV+r	Hiperbilirrubinemia indirecta sin hepatotoxicidad (hasta el 45% en niños/as). Muy ocasionalmente colelitiasis. Suspender en caso de deseo del paciente o aumento de transaminasas [4]
Toxicidad GI y hepática	Náuseas y vómitos	Casi cualquier TAR (sobre todo ZDV, ddl, IP y EVG/c)	Es particularmente frecuente, aunque suele mejorar tras los primeros días de tratamiento
	Diarrea	Sobre todo IP (LPV/r > ATV+r o DRV+r)	Es particularmente frecuente, aunque suele mejorar tras los primeros días de tratamiento

	Hepatotoxicidad	Casi cualquier TAR (excepcional en INI)	Se han documentado casos especialmente graves con EFV y NVP
Toxicidad renal	Litiasis renal	ATV+r [8]	Descrita en adultos y algunos casos en niños. Se recomienda cambio a DRV+r o DRV/c u otra familia
	Tubulopatía. Descenso de filtrado glomerular ⁹⁻¹²	TDF También ATV+r, ATV/c	Monitorizar la función renal. Puede producir hipofosfatemia y agravar un eventual déficit de vitamina D. Valorar si TDF cambio a otro ITIAN (TDF por TAF o ABC) o si ATV a INI o ITINAN
Toxicidad musculoesquelética	Disminución de la mineralización, aumento del riesgo de fracturas	Cualquier TAR (salvo MVC) Sobre todo, TDF	Se recomienda realizar controles de vitamina D y corregir la insuficiencia. Valorar cambio a otro ITIAN (TDF por TAF o ABC)
	Rabdomiolisis	RAL, DTG	Casos descritos en adultos. Utilizar con precaución si concomitante con estatinas [4].
Toxicidad hematológica	Citopenias ¹³	ZDV	Anemia, neutropenia. Considerar cambio a TAF, TDF o ABC
	Hemorragias espontáneas	IP	El riesgo es particularmente alto en hemofílicos para todos los IP. TPV/r puede condicionar epistaxis frecuente (7,5% en pediatría) y se han documentado casos de hemorragia intracraneal
Teratogenicidad	Teratogenicidad	DTG EFV EVG/c, MVC, ETR, T-20	Contraindicado en el primer trimestre. Categoría D, potencialmente teratogénico, aunque estudios observacionales no demuestran mayor riesgo de malformaciones. No de elección; evitar en las 8 primeras semanas salvo si la mujer ya lo tomaba

ABC; abacavir, ATV+r; atazanavir/ritonavir, d4T; estavudina, ddI; didanosina, DRV; darunavir, DTG; dolutegravir, EFV; efavirenz, ETR; etravirina, EVG/c; elvitegravir/cobicistat, GI; gastrointestinal, INI; inhibidores de la integrasa, IP; inhibidores de la proteasa, ITIAN; inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, ITINAN; inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, LPV/r; lopinavir/ritonavir, MVC; maraviroc, NVP; nevirapina, RPV; rilpivirina, RAL; raltegravir, SQV+r; saquinavir/ritonavir, T-20; enfuvirtida, TAF; tenofovir alafenamida, TDF; tenofovir disoproxil, ZDV; zidovudina.

7. Cumplimiento terapéutico. Adherencia al tratamiento y al sistema de Salud. Estrategias para detectar mala adherencia y estrategias para mejorar cumplimiento.

La no adherencia al tratamiento puede producir fallo virológico, deterioro inmunológico y clínico, facilita la aparición de resistencias y puede facilitar la transmisión en los adolescentes sexualmente activos. En adolescentes en Europa y Norte América se ha descrito una prevalencia de adherencia a la medicación del 50-60% [1].

Hay diversos **factores implicados en la adherencia** del adolescente [2]:

- **Características del paciente:**
 - El adolescente tiene dificultades similares al adulto para la adherencia al tratamiento y al sistema de salud, pero tiene menos autonomía y privacidad que el adulto además de tener una percepción más acusada del presente inmediato y encontrarse en un momento de reorganización en su relación con adultos y pares³.
 - La fatiga de un tratamiento que se ha tenido que realizar durante muchos años.
 - Los síntomas de depresión y ansiedad son frecuentes en la adolescencia y también pueden dificultar una adecuada adherencia.
- **Características de la familia o cuidadores:**
 - La permanencia del cuidador se relaciona con la adherencia [4].
- **Características del tratamiento:**
 - La adherencia depende de la complejidad del tratamiento, de la administración en relación con las comidas, de las dosis necesarias al día, del número de comprimidos y de los efectos secundarios de los mismos.
- **Características del equipo asistencial y personal sanitario:**
 - El grado de confianza y seguridad con el médico también puede repercutir en la adherencia [5].
- **Características socioculturales, psicosociales y salud conductual:**
 - Es una enfermedad que continúa siendo estigmatizante, el tipo de transmisión (vertical o por vía sexual o parenteral) asimismo puede influir en la adherencia. Los pacientes con infección por el VIH por transmisión vertical han mostrado riesgos significativos de los factores psicosociales y la salud conductual. Una revelación temprana del diagnóstico se ha relacionado con un mejor ajuste psicológico y de la adherencia [6].

A continuación, se muestran diversas **estrategias para detectar mala adherencia**:

- **Preguntas específicas acerca de la adherencia, la rutina diaria y las dificultades relacionadas con la medicación.** Se trata de incorporar de forma rutinaria en las consultas clínicas, preguntas cerradas sobre la medicación que toman y fallos en las tomas. Y también incluir preguntas abiertas sobre efectos secundarios, experiencia y problemas con la medicación y expectativas sobre el tratamiento. Es recomendable también preguntar en un clima de respeto sobre hábitos de alimentación, tóxicos y sexuales. Crear una relación de confianza y una actitud no crítica puede facilitar una comunicación abierta sobre la adherencia real y las barreras, para un adecuado cumplimiento. Se recomienda obtener información tanto del adolescente a solas, como de sus padres o cuidadores.
- **Determinación de la carga viral en sangre.** Es un método preciso para valorar la adherencia y uno de los más utilizados.
- **Valoraciones de los clínicos.** En adultos se ha comprobado que los clínicos tienden a sobreestimar la adherencia. La sensibilidad de este método es baja, aunque su especificidad es aceptable [7].
- **Entrevista estructurada o cuestionarios.** Método muy extendido por la facilidad en su aplicación, con un alto valor predictivo de mal cumplimiento de la toma de medicación, aunque baja sensibilidad [8]. Útil cuando el paciente o la familia informa sobre el incumplimiento, aunque tienden a sobreestimar la adherencia [9].
- **Determinación de la concentración plasmática de los fármacos** [10]. Es un método fiable, pero no disponible de forma rutinaria por su elevado coste.
- **Tratamiento directamente observado.** Con control domiciliario u hospitalario. En algunos casos, el no cumplimiento se confirma sólo cuando el paciente es hospitalizado o en otros contextos de alta supervisión [11].

Otros métodos que se han propuesto son los sistemas con control electrónico de apertura de envases (MEMS), que han mostrado muy objetivos y fiables, pero de alto coste económico e inaccesibles para entornos clínicos. También se ha propuesto el control de la dispensación o el registro de farmacia con recuento de la medicación, un método válido, aunque no garantiza que haya sido ingerida [12].

Entre las **estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico en adolescentes** se proponen:

- **Estrategias relacionadas con el tratamiento**

- Las pautas de medicación más sencillas mejoran el cumplimiento (limitar el número de comprimidos, formulaciones combinadas, pautas una vez al día...) [13] Se debería utilizar tratamientos con inhibidores de proteasa potenciados en aquellos pacientes en los que se estime que no van a tener una buena adherencia, debido a la mayor barrera genética, para prevenir las resistencias. El DTG un INI, tiene también una alta barrera genética.
- Se recomienda adaptar la toma de medicación al horario habitual del adolescente. Se ha estudiado una estrategia que facilitaría los adolescentes poder descansar de tomar la medicación los fines de semana. En el estudio PENTA 16 (BREATHER) en pautas de 2 ITIAN con Efavirenz por su mayor vida media, los resultados presentados reflejan no inferioridad comparado con las pautas habituales diarias en la supresión de la carga viral, no diferencias en efectos secundarios ni hospitalizaciones [14].
- También mejora la adherencia al tratamiento cuando se minimizan los efectos secundarios.

- **Estrategias relacionadas con el paciente y la familia**

- Seguimiento más intensivo durante los primeros meses de tratamiento, que incluya proporcionar a los pacientes y a los padres información sobre los beneficios y posibles efectos secundarios del tratamiento. Se debe obtener el acuerdo explícito sobre el cumplimiento del tratamiento.
- En las consultas se debe planificar, negociar y alcanzar consensos en cuanto a los horarios y el número de dosis al día, teniendo en cuenta vacaciones, viajes y salidas con amigos los fines de semana.
- Se debe potenciar la autonomía y la implicación del adolescente en su propio tratamiento. Así un motivo que mueve al adolescente a mejorar la adherencia es el inicio de las relaciones sexuales, es importante que tenga claro que la carga viral indetectable es una garantía para evitar la transmisión a la pareja, si bien no se debe olvidar del uso de métodos barrera [15].
- También se puede identificar junto con el adolescente a las personas (familiares, amigos y personal socio-sanitario) que pueden servir de apoyo para la adherencia.

- **Estrategias más específicas:** Son utilizadas cuando surgen problemas en el cumplimiento del tratamiento. Es fundamental entonces identificar las causas

[16]. Entre ellas se encuentra el tratamiento directamente observado, hospitalario o en el hogar [11]. Algunas técnicas como el refuerzo positivo y los incentivos pueden mejorar la adherencia [17]. La detección de posibles trastornos mentales o dificultades adaptativas, también es vital [18]. Asimismo, ofrecer psicoeducación y terapia individual, familiar o grupal, mejorar la accesibilidad a los servicios sanitarios (por ejemplo, mediante horarios *youth-friendly* u orientados específicamente para adolescentes) [19].

Otras estrategias que se han propuesto: mensajes por móviles semanales, las intervenciones educativas grupales, y considerar la posibilidad de asesoramiento por otros menores en la misma situación que hayan superado el problema de adherencia (los denominados programas de pares) [20-22].

Recomendaciones

1. *La adherencia al tratamiento, los posibles efectos secundarios de la medicación y las estrategias utilizadas para mejorarla deben ser evaluados y discutidos en cada visita de los pacientes. (A-III)*
2. *Las pautas más simples como pautas una vez al día y las formulaciones combinadas deberían utilizarse para mejorar la adherencia y acomodar el tratamiento a las necesidades del paciente. (B-III)*
3. *Cuando existan problemas persistentes en la adherencia al tratamiento deben realizarse intervenciones más especializadas que incluyan la atención psicológica. (B-II)*

Referencias

1. Kim SH, Gerver SM, Fidler S et al. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systemic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28:1945-1956.
2. Haberer J, Mellins C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS Reports*. 2009; 6: 194-200.
3. MacDonell K, Naar King S, Huszti H, et al. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS Behav* 2013; 17: 86-93.
4. Garvie PA, Brummel SS, Allison SM, et al. Roles of medication responsibility, executive and adaptive functioning in adherence for children and adolescents with perinatally acquired HIV. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(8):751-757.
5. Nachega JB, Morroni C, Zuniga JM et al. HIV treatment adherence, patient health literacy, and health care provider-patient communication: results from the 2010 AIDS Treatment for Life International Survey. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012; 11(2):128-33.
6. Medin G, García-Navarro C, Navarro-Gómez M, et al. Disease disclosure, treatment adherence, and behavioural profile in a cohort of vertically acquired HIV-infected adolescents. *NeuroCoRISpeS study. AIDS Care* 2016; 28(1):124-30.
7. Miller LG, Liu H, Hays RD, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002 Jan;17(1):1-11

8. Farley, J.J, Montepiedra G., Storm D. Assessment of adherence to antiretroviral therapy in perinatally HIV infected children and youth using self-report measures and pill count. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29: 377-384.
9. Buchanan AL, Montepiedra G, Sirois PA, et al. Barriers to medication adherence in HIV-infected children and youth based on self- and caregiver report. *Pediatrics* 2012; 129(5): e1244-51.
10. Nso-Roca AP, Larru B, Bellón JM, et al. Niveles plasmáticos de antirretrovirales en niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia del género y de la edad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:278-83.
11. Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, et al. Multidisciplinary, inpatient directly observed therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Apr; 20(4):275-84.
12. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *CID* 2011; 52(4):493-506.
13. Jiménez-Montero B, on behalf of Madrid Cohort of HIV-Infected Children and from the working groups of CoRISpe. Once-daily Antiretroviral Therapy in a Cohort of HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33: 1052–1054.
14. Turkova A, Moore CL, Butler K, et al. on behalf of the BREATHER (PENTA 16) trial group. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Plos One* 2018; 13(4):e0196239.
15. Wilson DP, Law MG, Grulich AE et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008; 372: 314–20
16. Letourneau EJ, Ellis D, Naar King S et al. Multisystemic therapy for poorly adherent youth with HIV: Results from a pilot randomized controlled trial. *AIDS Care*. 2013; 25 (4): 507-514.
17. Hammami N, Nöstlinger C, Hoérée T, et al. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children's daily lives: a qualitative study. *Pediatrics*, 2004. 114(5):e591-7.
18. Donenberg, G.R, Pao, M. Youths and HIV/AIDS: Psychiatry's role in a changing epidemic. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(8), 728-747.
19. MacPherson P, Munthali C, Ferguson J, et al. Service delivery interventions to improve adolescents' linkage, retention and adherence to antiretroviral therapy and HIV care. *Trop Med Int Health*. 2015 Aug; 20(8):1015-32.
20. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 3
21. García I, Juárez M. Promoción de una mayor adherencia terapéutica en niños con VIH\SIDA mediante entrevista motivacional. *Univ Psychol* 2014; 13(2): 15-24. 13(2).
22. Funck-Brentano I, Dalban C, Veber F et al. Evaluation of a peer support therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS* 2005; 19: 1501-1508.

8. Repercusión del VIH en la calidad de vida. Cuestionarios.

Según distintos autores, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) comprende entre cinco a quince dimensiones que incluyen a su vez algunas subdimensiones. Entre ellas se encuentran: el bienestar material (aspectos económicos, hogar, transporte), el bienestar físico (salud, ejercicio, movilidad, seguridad), el bienestar social (relaciones, compromiso de la comunidad), el bienestar emocional (sentimientos, posición social, salud mental, estrés, fe, creencias, estima) y el bienestar productivo (ser competente, contribución). Esto incluye aspectos objetivos que expresan el grado de compromiso de la salud (índices, scores, estado funcional) y

aspectos subjetivos: la percepción de cómo se traslada ese compromiso objetivo en la calidad de vida del paciente.

Existen múltiples escalas de CVRS para población pediátrica, algunas genéricas (para ser utilizadas en población general o con dimensiones generales) y otras específicas (desarrolladas para ser utilizadas con determinadas patologías). Aunque la CVRS se ha estudiado principalmente en adultos, existen instrumentos para niños/as y adolescentes. La mayoría de los cuestionarios de CVRS se han desarrollado en países anglosajones, aunque en España se han adaptado o desarrollado algunos instrumentos.

- **Cuál es la utilidad de medir CVRS en VIH**

Actualmente las dimensiones de la CVRS son consideradas como medida de resultados clínicos, en el seguimiento y control de pacientes. Los tratamientos para el VIH se han mostrado eficaces en mejorar la morbilidad y la calidad de vida de los menores con infección por el VIH, pero también pueden influir negativamente sobre dicha calidad, fundamentalmente, por sus efectos adversos asociados [1], **de hecho, Nkawata [2] sugiere que los niños y adolescentes infectados por transmisión vertical tienen un riesgo mayor de afectación de su calidad de vida durante su desarrollo.** La dependencia del sistema sanitario (con un mayor número de visitas médicas que otros adolescentes y la consecuente pérdida de clases), la revelación de la enfermedad y el secreto, así como, el posible impacto del VIH en su sexualidad y la relación con pares, se añaden a otros aspectos críticos de la adolescencia.

- **Uso de Escalas en población adolescente con infección por el VIH.**
Revisión de la literatura.

Garvie et al. [3] revisaron las medidas de CVRS utilizadas con menores con infección por el VIH y encontraron 19 instrumentos de medida. Estos autores señalan que el AUQUEI y el SWED-QUAL son los cuestionarios genéricos con mejores características psicométricas, mientras que el MQOL-HIV es el cuestionario específico que recomiendan para adolescentes mayores y jóvenes. Otros instrumentos también utilizados en niños/as y adolescentes con infección por el VIH son: QUALIN, CHIP-AE, COOP, PIE, CHQ, KIDSCREEN y el PedsQL. Sin embargo, no todos estos instrumentos han sido adaptados y validados en España, y ninguno de ellos ha sido utilizado en menores con infección por el VIH en nuestro país.

En la tabla 9 se muestran los instrumentos validados en España y que han sido utilizados en otros países en adolescentes menores de edad con infección por el VIH, y sus principales características.

En conclusión:

- Los cuestionarios para estimar CVRS recomendados para menores con infección por el VIH por sus mejores propiedades psicométricas son: PedsQL, CHQ-28, CHIP-AE o KIDSCREEN.
- Los cuestionarios para estimar CVRS recomendados para jóvenes con infección por el VIH por sus propiedades psicométricas son: SF-36 y EuroQuoL.

Recomendaciones:

1. *Se recomienda valorar la calidad de vida del paciente adolescente en el seguimiento clínico (C-III)*
2. *Se recomienda valorar la calidad de vida del paciente adolescente en estudios sobre la eficacia del TAR (C-III)*

Tabla 9. CUESTIONARIOS Y AUTORES

Cuestionarios y autores	Quién responde	Nº ítems	Dimensiones	Fiabilidad ^a y validez ^b	Uso en menores con infección por el VIH
PedsQL (Pediatric Quality of Life Questionnaire) Varni et al [4], versión española: González-Gil et al. [5]	Auto-administrado a padres y niños de 5-18 años	23	Funciones físicas, funciones emocionales, funciones sociales, funciones escolares	Fiabilidad + Validez +/+s	Banerjee et al. [6]
COOP (Dartmouth COOP functional health assessment charts) Wasson et al. [7], versión española: Westbury et al[8].	Auto-administrado 12-21 años	6	Estado físico, sentimientos y emociones, tareas escolares, apoyo social, comunicación familiar, hábitos de salud	Fiabilidad + Validez +	Marcellin et al. [9] en adultos
KIDSCREEN (Screening for and promotion of Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents) Ravens-Sieberer et al. [10]. versión española: Aymerich et al. 2005 [11] .	Auto-administrado 12-18 años	27-52	Bienestar físico, bienestar psicológico, estado de ánimo y emociones, autonomía, autopercepción, relación con los padres y vida familiar, amigos y apoyo social, entorno escolar, rechazo social, recursos económicos	Fiabilidad ++ Validez ++	Masquillier et al. [12]

PIE (Perceived Illness Experience) Eiser et al.[13] versión española: Kiernan et al. [14]	Auto-administrado 8-25 años	8	Impacto percibido en la apariencia física, interferencia con la actividad, relaciones, integración en la escuela, rechazo por los pares, conducta de los padres, manipulación y preocupación por la enfermedad	Fiabilidad + Validez +	Funck-Brentano et al. [1]
CHIP-AE (Child Health and Illness Profile Adolescent Edition) Starfield et al [16] versión española: Rajmil et al. [17]	Auto-administrado 11-17 años	188	Bienestar, satisfacción, enfermedades, funciones, resistencia, riesgos	Fiabilidad ++ Validez ++	Sibinga et al [18]
AUQUEI (Autoquestionnaire Qualité de vie-Enfant-Imagé) Manificat et al [19], versión española: García et al. [20]	Auto-administrado 4-12 años	27	Vida familiar, vida social, actividades (colegio y tiempo libre), salud	Fiabilidad + Validez +	Thöni et al. [21]
CHQ-28 (Child Health Questionnaire) Landgraf et al. [22], versión española: De Inocencio et al. [23]	Auto-administrado 10-18 años	28	Funciones físicas, rol social-físico, percepción de salud, dolor, rol social-emocional, rol social-comportamiento, autoestima, salud mental, comportamiento general, actividades familiares, cohesión familiar	Fiabilidad ++ Validez ++/+s	Woods-Byrne y Honin [24]

^a Fiabilidad: (+) consistencia interna o test-retest aceptables, (++) consistencia interna y test-re-test aceptables.

^b Validez: (+) validez de constructo o de criterio aceptables, (++) validez de constructo y de criterio aceptables, (+s) sensibilidad al cambio aceptable.

En adolescentes y jóvenes mayores de 18 años se pueden utilizar instrumentos que han sido validados en población española adulta y utilizados en personas con infección por el VIH como el SF-36 [25] o el EuroQoL [26], otros cuestionarios más sencillos por ser menos extensos, con menor número de preguntas, como el SF-12 también pueden emplearse para analizar la calidad de vida. Entre los instrumentos específicos se encuentra el MOS-HIV y el MQOL-HIV [2], aunque no han mostrado ser más ventajosos que los cuestionarios genéricos [28].

Referencias

1. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics* Feb 2005; 115(2): e173-182.
2. Nkwata AK, Zalwango SK, Kizza FN, Sekandi JN, Mutanga J, Zhang M, et al. Quality of life among perinatally HIV-affected and HIV-unaffected school-aged and adolescent Ugandan children: a multi-dimensional assessment of wellbeing in the post-HAART era. *Qual Life Res.* 2017 Sep;26(9):2397-2408.
3. Garvie PA, Lawford J, Banet MS, West RL. Quality of life measurement in paediatric and adolescent populations with HIV: a review of the literature. *Child Care Health Dev.* 2009 jul;35(4):440-53.
4. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999; 37:126–39.
5. González-Gil T, Mendoza-Soto A, Alonso-Lloret F, Castro-Murga R, Pose-Becerra C, Martín-Arribas MC. The Spanish version of the health-related quality of life questionnaire for children and adolescents with heart disease (PedsQL™). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012 Mar;65(3):249-57.
6. Banerjee T, Pensi T, Banerjee D. HRQoL in HIV-infected children using PedsQL™ 4.0 and comparison with uninfected children. *Qual Life Res.* 2010 Aug;19(6):803-12.
7. Wasson JH, Kairys SW, Nelson EC, Kalishman N, Baribeau P. A short survey for assessing health and social problems of adolescents. Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project (The COOP). *J Fam Pract* 1994; 38(5):489–94.
8. Westbury RC, Rogers TB, Briggs TE, Allison DJ, Gervas J, Shigemoto H, et al. A multinational study of the factorial structure and other characteristics of the Dartmouth COOP Functional Health Assessment charts/WONCA. *Fam Pract.* 1997 Dec;14(6):478-85.
9. Marcellin F, Lacombe K, Fugon L, Molina JM, Bonnard P, Mialhes P, et al. Correlates of poor perceived health among individuals living with HIV and HBV chronic infections: a longitudinal assessment. *AIDS Care* 2011; 23:501-7.
10. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and contentanalytic results. *Qual Life Res* 1998; 7:399–407.
11. Aymerich M, Berra S, Guillamón I, Herdman M, Alonso J, Ravens-Sieberer U, et al. Desarrollo de la versión en español del KIDSCREEN, un cuestionario de calidad de vida para la población infantil y adolescente. *Gac Sanit.* 2005;19(2):93-102.
12. Masquillier C, Wouters E, Loos J, Nöstlinger C. Measuring Health-Related Quality of Life of HIV-Positive Adolescents in Resource-Constrained Settings. *PLoS One.* 2012;7(7): e40628.
13. Eiser C, Havermans T, Craft A, Kernahan J. Development of a measure to assess the perceived illness experience after treatment for cancer. *Arch Dis Child* 1995; 72:302–7.
14. Kiernan G, Gormley M, MacLachlan M. The Revised Perceived Illness Experience Scale (R-PIE): data from the Barretstown studies. *Behav Med.* 2004; 30:23–31.
15. Funck-Brentano I, Dalban C, Veber F, Quartier P, Hefez S, Costagliola D, et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS.* 2005;19(14):1501–1508.
16. Starfield B, Riley AW, Green BF, Ensminger ME, Ryan SA, Kelleher K, et al. The adolescent child health and illness profile. A population-based measure of health. *Med Care* 1995; 33:553–66.
17. Rajmil L, Serra-Sutton V, Alonso J, Herdman M, Riley A, Starfield B. Validity of the Spanish version of the Child Health and Illness Profile – Adolescent Edition (CHIP-AE). *Med Care,* 2003 41(10), 1153-1163.
18. Sibinga ES, Kerrigan D, Stewart M, Johnson K, Magyari T, Ellen JM. Mindfulness-based stress reduction for urban youth. *J Altern Complement Med.* 2011 Mar;17(3):213-8.
19. Manificat S, Dazord A. Children's quality of life assessment: preliminary results obtained with the AUQUEI questionnaire. *Qual Life Newsletter.* 1998; 19:2-3.
20. García E, González MP, Sáiz PA, Bobes J. The Spanish version of the Auquei questionnaire (Child pictured self-report). Proceedings of the 5th Annual Conference of the International

- Society for Quality of Life Research. Baltimore, Maryland, USA. 15-17 November 1998. *QualLife Res.* 1998;7(7):596.
21. Thöni GJ, Lalande M, Bachelard G, Vidal P, Manificat S, Fédou C, et al. Quality of life in HIV-infected children and adolescent under highly active antiretroviral therapy: change over time, effects of age and familial context. *Archives de pédiatrie* 2006, 13:130-139.
 22. Landgraf JM, Abetz LN. Functional status and well-being of children representing three cultural groups: initial self-reports using the CHQ-CF87. *Psychology and Health* 1997; 12:839-54.
 23. De Inocencio J, García-Consuegra J, Merino R, Calvo I, García JJ, Ruperto N. The European Spanish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4 Suppl 23): S141-S145.
 24. Woods -Byrne MW, Honig J. Psychometrics of Child Health Questionnaire parent short form (CHQ-28) used to measure quality of life in HIV-infected children on complex anti-retroviral therapy. *QualLife Res.* 2005; 14:1769-1774.
 25. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc).* 1995; 104:771-6.
 26. Badia X, Roset M, Montserrat S. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *MedClin (Barc).* 1999; 112(Suppl 1):79-85.
 27. Badia X, Podzamczar D, López-Lavid C, García M, Grupo Español de Validación de los cuestionarios MOS-HIV y MQOLHIV. Medicina basada en la evidencia y la validación de cuestionarios de calidad de vida: la versión española del cuestionario MOS-HIV para la evaluación de la calidad de vida en pacientes infectados por el VIH. *Enf Infec Microbiol Clin* 1999;17: 103-13.
 28. Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1(1):25.

9. Sexualidad y prevención de la infección

9.1. Sexualidad y prácticas sexuales:

En cualquier adolescente, especialmente si tiene infección por el VIH, se debe fomentar la “conducta sexual responsable”. A nivel mundial, la edad media a la que se mantiene la primera relación sexual ha descendido mucho en gran parte debido a los mensajes y referencias sexuales en medios de comunicación o en redes sociales. Todo ello unido a que el adolescente *per sé*, tiende a no percibir el riesgo, se traduce en un incremento en el riesgo de contraer ITS o embarazos no deseados.

Los adolescentes tienen más dificultad en planear sus encuentros sexuales, que suelen ser irregulares, tienen menos privacidad, así que viven el momento con el riesgo que entraña la improvisación.

Nuestro deber es informarlos, asesorarlos y plantear varios puntos importantes:

- Es necesario un crecimiento maduro y adecuado en las esferas psicológica, psicosexual y psicosocial, favorecido por un ambiente familiar, escolar y social adecuado. Hay que tener en cuenta que cualquier experiencia o situación negativa vivida en esta etapa tendrá su transcendencia y su repercusión (“posó”) en la vida adulta.
- Un adolescente debe apreciar su cuerpo y ver como normales los cambios que se producen en él.

- Se deben impartir conocimientos sobre contracepción, ITS y habilidades comunicativas con su pareja o amistades para hablar libremente sobre abstinencia o límites sexuales [1].

Está aumentando el número de nuevos diagnósticos de infecciones por el VIH adquiridas por transmisión sexual asociada a prácticas de riesgo³.

Los adolescentes que han adquirido la infección por el VIH mediante transmisión vertical pueden presentar problemas a consecuencia de su infección crónica como retraso puberal o lipodistrofia, que alteran la imagen personal, muy importante en esta etapa de la vida. Además, pueden presentar desconfianza y cansancio tras múltiples tratamientos y muchas veces los cuidadores son los abuelos, que “ya no están en su mundo moderno y no le entienden”. Además, empieza la independencia de ámbito familiar y la dependencia del grupo.

Es importante reforzar en el adolescente VIH:

- A nivel psicológico: evitar que lo sienta como una enfermedad estigmatizante. En caso de Transmisión vertical del VIH, la revelación debe ser gradual antes de que se inicie en la actividad sexual. Es ideal que un adulto siga implicando en el cuidado del adolescente. **Teniendo en cuenta que en España, no existe el concepto legal de “menor maduro”, la valoración de la capacidad natural del menor ha de hacerse caso por caso, atendiendo al desarrollo cognitivo y emocional del menor y no sólo exclusivamente a su edad biológica. No se puede afirmar que el menor mayor de 12 años y menor de 16 años pueda, en caso de infección por el VIH por transmisión sexual o parenteral, decidir por sí mismo realizar o no el tratamiento y revelar o no la enfermedad a sus padres, pues tal decisión ha de partir de una adecuada y suficiente capacidad natural de madurez que sólo puede establecerse analizando el caso concreto por parte del profesional sanitario. En caso de que el tratamiento al menor suponga grave riesgo para su vida o su salud, se requerirá el consentimiento de su representante legal, una vez oída y tenida en cuenta la opinión del menor.**

- A nivel psicosocial: es fundamental que se conozca a sí mismo, que acepte su imagen. Se debe fortalecer la autoestima personal y la relación con el grupo evitando el aislamiento. [1,2].

- A nivel psicosexual: hay que tratar de forma natural el tema de la sexualidad, con respeto, asegurándole la confidencialidad y realizando preguntas sin rodeos, directas, con un lenguaje que entienda, sin tecnicismos médicos. Es igualmente valioso esperar

³https://www.mscbs.gob.es/en/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf

sus respuestas, saber escuchar (“escuchar mucho, escribir poco”), no adoptar posturas paternalistas, ni emitir juicios de valor.

Por otro lado, es importante aprovechar para hablarles tanto del respeto bidireccional con la pareja sexual como de lo que significa la “edad de consentimiento” y lo que incurriría en un abuso sexual: los 16 años son la edad límite a partir de la cual un adolescente podrá consentir una relación con un adulto(a excepción de relaciones consentidas con una persona próxima al menor por edad y grado de desarrollo o madurez) [3]

- Prácticas sexuales sin riesgos: recomendar retraso en las relaciones sexuales, ofrecer información adecuada antes del comienzo de las mismas, informar sobre los riesgos que conllevan distintas prácticas [4] (algunas evitan la gestación pero no la transmisión del VIH ni otras ITS, como el sexo anal y oral), explicar al adolescente sobre la responsabilidad y la importancia de contar a su pareja su condición respecto al VIH y de poner los medios para evitar el contagio, así como evitar la promiscuidad, el alcohol y las drogas.

Se han desarrollado distintas estrategias de educación sexual y promoción de sexo seguro nivel individual grupal, familiar y comunitario. Estas prácticas han tenido resultados positivos pero su efecto en el tiempo disminuye.

- Evitar embarazos no deseados. Algunas adolescentes con infección por el VIH buscan a través de un hijo la familia que posiblemente no han tenido. Hay que exponerles la idoneidad de retrasar la gestación hasta que la madurez haya llegado a todas las esferas del individuo, en la juventud o edad adulta. Además, el embarazo en la adolescencia es un factor de riesgo obstétrico (anemia, fetos con bajo peso para la edad gestacional, partos pretérmino,...).

Por otro lado, hay que tranquilizarles en cuanto a la posibilidad futura de procreación, aunque ésta deba ser supervisada por un especialista en reproducción [5] dando relevancia al consejo preconcepcional.

9.2. Prevención de la infección por transmisión sexual y evaluación ginecológica:

1) Prevención de la transmisión sexual controlando factores de riesgo y favoreciendo factores protectores.

Los factores fundamentales a tener en cuenta son:

- Edad del primer contacto sexual: a menor edad más posibilidad de contacto con el virus del papiloma humano (VPH) y otras infecciones de transmisión sexual como infección por *C.trachomatis* o *N.gonorrhoeae*.

- Número de parejas y/o parejas promiscuas.
- Uso de métodos de barrera de forma irregular.
- Desconocimiento de la infección por el VIH por parte de la pareja.
- Refuerzo positivo desde su ambiente familiar, escuela, amigos.
- Prácticas sexuales con más riesgo (existencia de lesiones genitales, relación durante menstruación, relación sexual anal,...)

II) Evaluación ginecológica:

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), durante el 2013, actualizó múltiples protocolos sobre la adolescencia (www.sego.es) entre los que destacamos el de Exploración en Ginecología [6] que se resume a continuación:

-La consulta ginecológica en la adolescencia está indicada para constatar el normal desarrollo puberal (menstrual, vulvar, mamario...), el normal desarrollo sexual e informar sobre salud sexual, anticoncepción e ITS.

-Lo ideal es que sean unidades de ginecología con experiencia en adolescentes y experiencia en la interacción de los FAR con los anticonceptivos, sobre todo anticonceptivos orales. Si es posible es mejor que el profesional sea una mujer.

-La entrevista ginecológica se realizará a solas o acompañada, reservando un momento a solas. Es muy importante la confidencialidad.

- **Anamnesis** sobre antecedentes familiares, personales, cronología del desarrollo puberal, características menstruales y antecedentes ginecológicos (relaciones sexuales sí o no, edad inicio, nº parejas sexuales, anticoncepción y cumplimiento, uso de métodos de barrera, existencia de embarazos, antecedentes de abuso/agresión sexual, presencia de dismenorrea, secreción vaginal, prurito...)
- **Exploración física** utilizando curvas de crecimiento para ver la correlación en la tabla de normalidad. Se puede aprovechar para realizar recomendaciones sobre nutrición, ejercicio y hábitos saludables.
- **Exploración ginecológica:** es importante el ambiente de tranquilidad y confianza para la adolescente. Si no se dispone del mismo, se puede posponer la exploración, si no existe causa urgente. Es importante que tras la exploración le comentemos que todo es normal.

La evaluación ginecológica se puede retrasar hasta los 16-18 años, salvo que se presente patología o que se vayan a iniciar o se hayan iniciado relaciones sexuales.

En la paciente con infección por el VIH sexualmente activa es de obligatoriedad esta valoración.

a) Evaluación mamaria: el desarrollo mamario bilateral no es coincidente, entre una mama y la otra pueden transcurrir 12 meses. Valoración de los estadios de Tanner.

b) Inspección de genitales externos: Valoración de los estadios de Tanner. Presencia de genitales ambiguos, clitoromegalia... Si no ha habido relaciones sexuales se limitará a la inspección ante la ausencia de síntomas, pudiéndose utilizar espéculos virginales o realizar tacto rectal ante presencia de los mismos (cuerpos extraños intravaginales, leucorrea, sangrados).

c) Exploración pélvica completa en adolescentes con relaciones: incluyendo visualización del cérvix, tacto bimanual y ecografía. Nos ayudará en el diagnóstico de alteraciones menstruales como amenorreas o dismenorreas, dolor abdomino-pélvico, masas pélvicas, malformaciones genitales, ante secreciones vaginales anómalas o sospecha de abuso/agresión sexual. En caso de necesidad de ecografía ginecológica en adolescente sin relaciones, se realizará transabdominal con repleción vesical.

d) Citología: se realizará como cribado del cáncer de cérvix. Dada la alta tasa de progresión en la citología [7], en la adolescente o mujer con infección por el VIH se recomendaba realizarla lo más precozmente posible tras el inicio de las relaciones sexuales: bianual el primer año y luego con carácter anual. En 2014, en *la Guía española de prevención de cáncer de cuello uterino* [2] se estableció el inicio del cribado (nivel de evidencia moderada y recomendación fuerte a favor) a los 25 años de edad, independientemente de cualquier otro factor de riesgo. Ahora bien, en población inmunodeprimida y, específicamente en mujeres con infección por el VIH se debe realizar una citología anual **en el primer año tras el inicio de la actividad sexual y no más tarde de los 21 años. Si este resultado es negativo se ha de repetir la citología al año. Si el resultado de tres citologías anuales es negativo se puede realizar cada tres años.** No se recomienda el co-test (citología vaginal más detección del VPH en menores de 30 años.⁴

e) Test de laboratorio (en caso de patología):

1. Cultivos cérvico-vaginales y serologías para descartar ITS.
2. Análítica hormonal en caso de amenorrea, retraso puberal.
3. Prueba de detección del VPH. Es más frecuente la infección por el VPH y el CIN entre mujeres adolescentes con infección por el VIH (tanto por transmisión vertical

⁴<http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/doc/ConsensoDiagnosticoTtoITSAdultos.pdf>

como sexual) que en adolescentes sin VIH. Además, la infección por el VPH es más persistente, en el 90% de las adolescentes sin VIH desaparece de forma espontánea. Esta persistencia conlleva una mayor probabilidad de desarrollo de lesiones precancerosas o cáncer de cérvix, siendo mayor cuanto más baja es la cifra de CD4.

III. Anticoncepción:

Los adolescentes desean vivir su sexualidad con libertad por ello, debemos proporcionarles un método de protección frente a ITS y los embarazos no deseados. No existe ningún método anticonceptivo ideal y/o específico para la adolescencia, pero aquellos con infección por el VIH deberán recibir información en cuanto a la doble protección (incluyendo siempre el preservativo).

Deben valorarse las posibles interacciones de los fármacos antirretrovirales con los anticonceptivos orales (ACHO). La primera opción debería ser un ACHO (etinilestradiol), más preservativo. Si no estuviéramos seguros del cumplimiento o existieran interacciones con el fármaco se podría considerar el acetato de medroxiprogesterona. También son opciones el parche semanal (requeriría enseñar al adolescente para evitar la pérdida del mismo) y el anillo vaginal (menos interferencia sistémica). La tabla 10 presenta las principales interacciones de los anticonceptivos orales y los antirretrovirales.

Es de vital importancia que la adolescente tenga adherencia al método anticonceptivo elegido, así como que conozca el uso correcto del método, cómo funciona, su eficacia, sus efectos secundarios, y los síntomas por los que debería acudir de nuevo a la consulta.

Recomendaciones

1. *El/la adolescente debe recibir información sobre sexualidad y contracepción (A-III).*
2. *Se debe desaconsejar el embarazo en la adolescencia (A-I).*
3. *Se recomienda la evaluación ginecológica periódica tras el inicio de las relaciones sexuales (A-III).*
4. *En la población de adolescentes, con infección por el VIH se recomienda la vacunación frente al VPH con vacuna nonavalente (A-II).*
5. *El cribado citológico en la adolescente se adelanta respecto a la población general, debiendo realizarse en el primer año tras el inicio de las relaciones*

sexuales y no más tarde de los 21 años (BII). Si tres citologías anuales consecutivas son negativas puede realizarse el cribado cada tres años (B-II).

6. A la hora de pautar un tratamiento anticonceptivo en una adolescente con infección por el VIH, es imperativo conocer las interacciones farmacológicas con los antirretrovirales y que la paciente conozca su uso correcto. Se debe recomendar siempre el uso de preservativo (A-II)

7. Tabla 10. Interacciones de los anticonceptivos y los fármacos antirretrovirales

	ATV/c	ATV+r	DRV/c	DRV+r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	BIC	DGV	EVG/C	RAL	MVC	ABC	3TC/FTC	TDF	TAF	ZDV
Estrógenos																			
Etinilestradiol (COC, TS, VR)	↔	*↓	↓	↓	↓	↔ ↓	↑	↓	↑	↔	↑	#↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Progestágenos																			
COC																			
Desogestrel	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Drospirenona	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Gestodene	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levonorgestrel	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Noretisterona	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Norgestimato	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Norgestrel	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
POP																			
Desogestrel (POP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lenovorgestrel (POP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Noretisterona (POP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Otras formas de administración																			
Etonogestrel (IP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lenovorgestrel (IP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etonogestrel (VR)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lenovorgestrel (IUD)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Medroxiprogesterona (POI)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Noretisterona (POI)	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Norelgestromin (TS)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Otros																			
Levonorgestrel (EC)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Mifepristona	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	⚡	↔	↔	↑	↔	⚡	↔	↔	↔	↔	↔
Ulipristal	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

	No interacciones significativas
	Interacción potencial de baja intensidad. A priori no es necesario ajuste de dosis
	Interacción potencial que puede requerir ajuste de dosis o seguimiento más estricto
	Contraindicación. No deben coadministrarse

Leyenda del texto:

*Atazanavir no potenciado aumenta el AUC de etinil estradiol un 48%. No se recomienda usar más de 30 µg de etinilestradiol si se administra con ATV no potenciado y al menos 35 µg de etinil estradiol si se administra con ATV potenciado con ritonavir.

#se recomienda usar al menos 30 mcg de etinil estradiol

↔: no efecto significativo;

↓: potencial descenso de exposición a las hormonas, descenso de niveles plasmáticos hormonales;

↑: potencial incremento de exposición a las hormonas, aumento de niveles plasmáticos hormonales;

‡: Potencial incremento a la exposición del tratamiento antirretroviral, aumento de niveles de tratamiento antirretroviral

Opciones anticonceptivas:

COC: anticoncepción oral combinada; EC: anticoncepción de emergencia; IP: implante; IUD: dispositivo intrauterino; POI: progestina sola inyectable; POP: Progestina sola en comprimido; TS: parche transdérmico; VR: anillo vaginal.

Adaptado de: <http://www.hiv-druginteractions.org> y <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. último acceso a ambas páginas en noviembre 2018

Referencias

- 1 Calero J del R. Adolescent sexuality. An R Acad Nac Med (Madr). 2010;127(1):67-87.
- 2 Lester P, Chesney M, Cooke M et al. When the time comes to talk about HIV: factors associated with diagnostic disclosure and emotional distress in HIV-infected children. J Acquir Immun Defic Syndr 2002; 31:309-331.
- 3 Ley 26/2015, de 28 de julio, de modificación del sistema de protección a la infancia y a la adolescencia. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8470-consolidado.pdf> (consultado el 3 octubre 2018)
- 4 Bersamin MM, Walker S, Fisher DA, Grube JW. Correlates of oral sex and vaginal intercourse in early and middle adolescence. J Res Adolesc 2006; 16:59-68.
- 5 Mandelbrot L, Berrebi A, Rouxioux C, Partisan M, et al. Reproductive options for people living with HIV: 2013 guidelines from the French expert working group. Gynecol Obstet Fertil. 2014 Jul-Aug;42(7-8):543-50.
- 6 Entrevista y exploración en Ginecología de la Adolescencia. Protocolos asistenciales en Ginecología de la Adolescencia. SEGO. Enero 2013.
- 7 Brogly SB, Watts DH, Ylitalo N, Franco EL et al. Reproductive health of adolescence girls perinatally infected with VIH. Am J Public Health 2007; 97: 1047-1052.
- 8 Torne A, del Pino M, Cusido M, Alameda F, Andia D, Castellsague X et al. Guía de cribado del cancer de cuello de utero en Espana, 2014. Rev Esp Patol. 2014;47(1):1-43
- 9 Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2018. Disponible en <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/hpv> (consultado el 3 octubre 2018)
- 10 AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Coordinador: Campins, M. Autores: Alemany L., Bayas J.M., Borruel N., Campins M., Castellsagué X., Curran A., Díaz de Heredia C., Martínez X., Moraga-Llop F.A, Torné A. Revisores-Editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-46. ISBN 978-84-617-6553-9

10.Detección del abuso y consumo de drogas, tabaco y alcohol. Chemsex. Estrategias de abordaje (cuestionarios validados, etc...).

PUNTOS IMPORTANTES:

- Los médicos que tratan adolescentes con infección por el VIH deben **dar información a sus pacientes de forma precoz**, con el fin de prevenir sobre el uso de drogas, tabaco o alcohol.
- De forma regular, en las entrevistas se deben **incluir preguntas sobre el posible uso o abuso** de drogas, tabaco o alcohol.
- Es fundamental valorar otras **comorbilidades y los posibles factores de riesgo** que puedan estar asociados a estas conductas de consumo.
- Es necesario advertir que el consumo de sustancias se asocia a **mayor riesgo** de nuevas infecciones y re-infecciones, pérdida de la adherencia al tratamiento antiviral y, en general, peor pronóstico de la enfermedad por el VIH.

El diagnóstico y abordaje del uso y abuso de sustancias en población adolescente debe hacerse **de manera proactiva**.

Debemos diferenciar el **uso experimental o social** (en el que el adolescente se mueve por la curiosidad, la diversión y por la necesidad de ser aceptados por el grupo), **el uso regular** (el adolescente busca el efecto placentero de forma frecuente y se produce un deterioro del rendimiento escolar), **el trastorno por abuso de sustancias** (aumenta la frecuencia; la búsqueda y consumo absorben gran parte del tiempo, conduciendo a un deterioro en el funcionamiento) y **el trastorno por dependencia de sustancias** (la búsqueda y el consumo absorben la mayor parte de la vida del adolescente, a pesar de las consecuencias negativas, pueden aparecer síntomas de abstinencia) [1].

El uso de las drogas de diseño (derivados anfetamínicos como el éxtasis y también la ketamina, gamma-hidroxibutirato o los nitritos inhalados) es ocasional entre adolescentes en nuestro medio, y sin embargo multiplica por dos el riesgo de adquisición de la infección por el VIH [2]. En pacientes con infección por el VIH el uso

de estas drogas se ha relacionado con fallos de adherencia a la medicación antirretroviral, deterioro inmunológico y prácticas sexuales de riesgo [3].

Se ha descrito recientemente en nuestro país y en otros un aumento en el uso intencionado de drogas psicoactivas para mantener relaciones sexuales o ChemSex. Esto es especialmente frecuente en determinados colectivos, como el de hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Las drogas principalmente usadas en este contexto son mefedrona, gamma-hidroxibutirato (GHB), metanfetamina y ketamina [4]. Junto a estas prácticas, se ha generalizado en algunos colectivos el uso de aplicaciones móviles de geolocalización para encontrar/participar en sesiones de sexo en grupo. Sin embargo, por el momento estas prácticas no se han generalizado entre adolescentes.

10.1. Identificación de factores de riesgo

En todo adolescente y de forma repetida a lo largo del tiempo (los adolescentes están en constante cambio) desde la consulta resulta fundamental realizar un despistaje de factores de riesgo modificables, tales como [5,6]:

- **Baja autoestima**, sentimiento de vulnerabilidad: se asocia con frecuencia al uso y abuso de sustancias. Son factores de riesgo: el aislamiento social, o la ausencia de figuras de referencia, por lo que resulta fundamental indagar y conocer cuáles son sus apoyos emocionales. Es habitual un bajo autocuidado.
- Situaciones familiares disfuncionales. Además, el abuso de sustancias por parte de los padres predispone a un consumo precoz.
- Problemas de salud mental: ansiedad, depresión, estrés postraumático, déficit de atención/hiperactividad o trastornos de conducta.
- Antecedente de malos tratos, violencia emocional o abusos sexuales.
- Aislamiento, marginación social, encarcelamiento.
- El fracaso escolar se asocia al uso de sustancias. Situaciones de exigencia académica pueden llevar al uso de estimulantes como el metilfenidato.
- El tabaquismo se asocia a alcoholismo y abuso de sustancias.
- Relaciones sexuales sin protección (RSP). Las prácticas sexuales de riesgo son más frecuentes en los grupos que consumen drogas o alcohol [7]. El uso de drogas en las adolescentes aumenta el riesgo de embarazos no deseados [8].

- Interés por el deporte y preocupación por la imagen corporal, pueden asociarse a uso de esteroides.

10.2. Estrategias de detección del uso y abuso de sustancias

En el abordaje del uso y abuso de sustancias resulta fundamental la comunicación con el adolescente; utilizar un lenguaje apropiado a la edad, madurez y nivel socioeducativo del adolescente entrevistado, así como mostrar una actitud neutral evitando realizar juicios de valor. Es importante dejar clara nuestra obligación de guardar confidencialidad. La confianza resulta imprescindible para lograr establecer de forma correcta las diferencias entre experimentación, uso y abuso de sustancias. Para una entrevista exitosa resulta clave que el adolescente entienda por qué son importantes las preguntas que le hacemos, y que se le expliquen las posibles consecuencias que el uso de sustancias puede tener en su situación particular (interacciones, progresión de la enfermedad, riesgo de transmisión...). Convertirse en una persona de referencia y de confianza resulta fundamental si queremos que el adolescente acuda a nosotros en busca de ayuda y tras prácticas de riesgo.

Se recomienda realizar una evaluación de la situación social y factores de riesgo de forma basal y aprovechar cada oportunidad [2]. Se recomienda utilizar preguntas directas, concretas, formuladas de manera abierta, procurando no juzgar. La OMS ha desarrollado una herramienta técnica para ayudar a la identificación temprana de riesgos para la salud y trastornos debido al uso de sustancias [9]. Completar este cuestionario lleva unos 10 minutos, por lo que no será fácil que se realice de forma repetida, en lugar de algunas preguntas abiertas. A no ser que se trate de una situación de emergencia, los test de detección de sustancias sólo deben realizarse con el conocimiento y la conformidad del adolescente, y no sustituyen a la entrevista personal.

10.3. Intervención

Si se detecta el uso de drogas, tabaco o alcohol, se debe explicar los riesgos que estas sustancias conllevan y proponer ayuda para interrumpir o disminuir su uso. Será necesario evaluar si se trata, además, de una situación de abuso o dependencia. En este caso, se precisa enfoque individualizado y multidisciplinar en unidades de referencia.

Las estrategias de abordaje se resumen brevemente a continuación:

- Reducción de daños: Tiene como objetivo la reducción de frecuencia de consumo, disminución de riesgos y efectos adversos, así como el establecimiento de la confianza necesaria que posibilite otro tipo de abordaje futuro. Es la estrategia adecuada para adolescentes que no quieren o no están preparados para plantearse la abstinencia total. Incluye la reducción del número de cigarrillos, frecuencia de uso de marihuana/hachís, disminución de la ingesta de alcohol o el acceso a narcosalas.
- Intervenciones breves: orientadas específicamente a informar al paciente acerca de los riesgos, identificar los factores desencadenantes, motivarle para un cambio de actitud, ofrecerle el apoyo y los recursos necesarios para superar el problema. Las entrevistas motivacionales se han mostrado útiles con los adolescentes, siendo su principal limitación la poca experiencia del personal sanitario [2].
- Terapias de grupo: el abordaje cognitivo-conductual en forma de terapia grupal ha demostrado éxito en adolescentes con el VIH y problemas de uso y abuso de sustancias [2].
- Farmacoterapia: sólo en tratamiento de desintoxicación en el consumo de alcohol, opioides o en la deshabituación tabáquica. En general, en el tratamiento del consumo de otras sustancias no existen fármacos específicos.

Recomendación

1. *En la valoración del adolescente siempre debería incluirse la detección de consumo y abuso de drogas. (A-III)*

Referencias:

1. American Psychiatric Association. DSM- IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Barcelona: Masson; 2003.
2. Zuckerman MD, Boyer EW. HIV and club drugs in emerging adulthood. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24:219-24.
3. Colfax G, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1463-9.
4. Ballesteros López J, Molina R, Rodríguez Salgado B, Martín Herrero JL, Dolengevich Segal H. Mefedrona y chemsex: análisis descriptivo de una muestra de pacientes en Madrid. *Revista española de drogodependencias*, ISSN 0213-7615, Nº. 4, 2016, págs. 47-61.
5. Substance use and dependence among HIV-infected adolescents and young adults. *New York State Department of Health AIDS Institute*. Available at www.hivguidelines.org. Accessed the 16th October 2014.
6. Fernandez MI, Huszti HC, Wilson PA, Kahana S, Nichols S, Gonin R, et al. Profiles of Risk Among HIV-Infected Youth in Clinic Settings. *AIDS Behav*. 2015; 19:918-30
7. Santos GM, Coffin PO, Das M, Matheson T, DeMicco E, Raiford JL et al. Dose-response associations between number and frequency of substance use and high-risk sexual

- behaviors among HIV-negative substance-using men who have sex with men (SUMSM) in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63:540-4.
8. Connery HS, Albright BB, Rodolico JM. Adolescent substance use and unplanned pregnancy: strategies for risk reduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41:191-203.
9. WHO, The ASSIST screening test version 3.0 Disponible en: https://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_spanish.pdf

11. VACUNACIÓN DEL ADOLESCENTE CON INFECCIÓN POR EL VIH.

Actualmente, **la gran mayoría** de los adolescentes con el VIH residentes en España se encuentran con buen control virológico e inmunológico gracias al TAR. **Sin embargo, son pacientes con susceptibilidad aumentada a padecer ciertas infecciones inmunoprevenibles, como meningococo, neumococo, varicela, papilomavirus, etc., por lo que es importante que hayan recibido de forma correcta las vacunas del calendario vacunal oficial de su comunidad correspondientes a su edad, así como las recomendadas específicamente para estos pacientes.**

11.1. Recomendaciones de vacunación.

Un niño con infección por el VIH, correctamente inmunizado según las recomendaciones actuales generales y específicas para estos pacientes, llegaría a los 12 años de edad solo **con la indicación de la vacunación frente al VPH, meningococo C o ACWY y Tdpa. Previamente, debería haber sido vacunado frente a hepatitis B, difteria, tétanos, tosferina, triple vírica, neumococo, meningococo B, C o ACWY y varicela [1].** Una proporción importante de estos adolescentes no tienen el calendario oficial actualizado para su edad por diversas razones, que incluyen el descuido de médicos y tutores, enfermedades intercurrentes, dificultades en el control de la infección o, más frecuentemente, en caso de llegada de un país con un calendario vacunal distinto al calendario local. En estos casos, se debe realizar una actualización vacunal siguiendo las normas estándar de los calendarios acelerados [2].

A continuación, en el texto se aclaran algunos aspectos importantes sobre estas inmunizaciones, así como la forma de proceder en caso de tener que actualizar el calendario o necesidad de revacunación. Ver tabla 11.

11.1.1. Neumococo.

En caso de no estar previamente vacunado frente a neumococo, se debe inmunizar con pautas mixtas, que incluyen VNC13 y VNP23. Se recomienda la llamada “pauta secuencial”: primero una dosis de VNC13, seguido de una dosis de VNP23 al menos 8 semanas después [1,3-4]. Se recomienda una dosis adicional de

VNP23 al menos 5 años después de la anterior, no debiendo administrarse más de 2 dosis en total a lo largo de la vida [1,3-4]. Algunas guías ponen en entredicho la conveniencia de seguir vacunando con la no conjugada 23-valente a estos pacientes, dada la falta de evidencia de su beneficio y el probable fenómeno de hiporrespuesta inmunitaria al neumococo que puede provocar esta vacuna.

Si por error el paciente recibe antes la 23-valente que la vacuna conjugada, se recomienda esperar 2 meses para la administración de la conjugada [1,4].

En cuanto al tipo de vacuna conjugada, actualmente es de elección la vacuna 13-valente (VNC13), por ofrecer la mayor cobertura en nuestro medio [1]. De todas formas, la VNC10 no está autorizada para mayores de 5 años [1].

11.1.2. Meningococo B y C/ACWY.

Dado que tanto la infección por el VIH como la adolescencia son factores de riesgo para la enfermedad meningocócica invasora, es muy importante la correcta inmunización de estos pacientes, tanto frente al serogrupo B como a los serogrupos ACWY [1,5]. Ver tabla 11.

En cuanto al meningococo B, actualmente hay dos preparados disponibles igualmente válidos [1,6]:

- 4CMenB (Bexsero[®]) (autorizada desde los 2 meses de vida): 2 dosis con un intervalo mínimo de un mes.
- MenBFHbp (Trumenba[®]) (autorizada desde los 10 años de edad): 3 dosis (0, 1-2, 6 meses).

Actualmente, en España, se administra una dosis de MenC a los 12 años en población general (además de previamente a los 4 y 12 meses de edad), aunque se ha decidido que se cambie esa dosis de los 12 años por MenACWY en todo el territorio nacional en un plazo hasta final de 2020, debido al aumento de casos de EMI por serogrupos W e Y en España y países de nuestro entorno. De todas formas, en niños y adolescentes con infección por el VIH no previamente vacunados con MenACWY (independientemente del antecedente de dosis de MenC), se recomienda, la administración de 2 dosis de MenACWY separadas por 8 semanas, con revacunación cada 5 años [1, 3,8], dado que la respuesta con una sola dosis en estos pacientes puede ser subóptima [9].

Existen dos vacunas disponibles y válidas para su uso en estos pacientes adolescentes [1]:

- MenACWY-TT (Nimenrix[®]) (autorizada desde las 6 semanas de edad): vacuna

conjugada con toxoide tetánico.

- MenACWY-CRM197 (Menveo®) (autorizada desde los 2 años de vida): conjugada con toxoide diftérico.

Tanto para meningococo B como ACWY, no se recomienda el intercambio de preparados, sino que se completen siempre las pautas con el mismo preparado [1].

11.1.3. Gripe.

Se recomienda de forma anual al paciente y a sus convivientes, con preparados inactivados, preferiblemente tetravalentes. La vacuna atenuada intranasal está contraindicada en estos pacientes [1].

11.1.4. Virus del papiloma humano (VPH)

Los pacientes con infección por el VIH presentan mayor susceptibilidad a la infección persistente y oncogénesis ocasionadas por el VPH [10]. Se recomienda esta vacunación en todos los adolescentes con infección por el VIH a partir de los 12 años (aunque por ficha técnica podría administrarse desde los 9 años), tanto en chicos como en chicas [1,3]. Esta recomendación es extensible para ambos sexos hasta los 26 años según la última guía del Ministerio de Sanidad para población de riesgo [3].

Aunque hasta los 15 años las pautas son de 2 dosis, en pacientes inmunodeprimidos, se sigue empleando la pauta de 3 dosis por precaución [1,3], ante la probable menor respuesta inmunitaria y la escasa experiencia con pauta de 2 dosis en estos pacientes. Según el preparado comercial, se realizará así [1]:

- Vacuna bivalente (Cervarix®): 0, 1, 6 meses.
- Vacuna tetravalente (Gardasil®) y nonavalente (Gardasil 9®): 0, 2, 6 meses.

La vacuna óptima, que ofrecería la mayor cobertura de genotipos en nuestro medio, es la nonavalente [1], ya introducida en algunas CC. AA. como Cataluña, País Vasco, Navarra, Castilla y León, Canarias y Melilla .

Tabla 11. Número mínimo de dosis recomendadas en adolescentes con infección por el VIH

<i>(Manual de vacunas en línea; Calendarios Acelerados; CAV 2017 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social)</i>	
VACUNA	NÚMERO MÍNIMO DE DOSIS
Hepatitis B ¹	3
Difteria, tétanos, tosferina de baja carga antigénica ²	3-5
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ³	1
Poliomielitis ⁴	3-4

Neumocócica conjugada 13-valente ⁵	1
Neumocócica polisacáridica 23-valente ⁶	2
Meningococo B ⁷	2-3
Meningococo ACWY ⁸	2
Sarampión, rubeola, parotiditis ⁹	2
Varicela ¹⁰	2
Papilomavirus humano ¹¹	3
Gripe ¹²	1
Hepatitis A ¹³	2

NOTAS:

(1) **Hepatitis B.** Si no han recibido ninguna dosis previa o es necesario revacunar, deben recibir una pauta de 3 dosis (0, 1, 6 meses).

(2) **Difteria, el tétanos y la tosferina de baja carga antigénica (Tdpa).** La 5ª dosis Tdpa no es necesaria si la 4ª dosis se administró con 4 o más años. Si la 4ª y/o la 5ª dosis, según las pautas en el primer año de vida, se administraron entre los 4 y los 7 años, se recomienda una dosis de Tdpa en la adolescencia (se puede administrar desde los 11-12 años de edad).

(3) **Haemophilus influenzae tipo b.** Si no ha recibido ninguna dosis previamente, debe recibir una dosis.

(4) **Antipoliomielítica inactivada.** Solo si la 3ª dosis se administró antes de los 4 años de edad se requerirá una 4ª dosis.

(5) **Neumocócica conjugada 13-valente (VNC13).** Si no ha recibido ninguna dosis previa de vacuna conjugada 13-valente, debe recibir una dosis de VNC13.

(6) **Neumocócica polisacáridica 23-valente.** Si no ha recibido ninguna dosis, debe recibir una dosis, al menos 8 semanas después de VNC13, y un refuerzo único a los 5 años.

(7) **Meningococo B.** Si no previamente vacunados, la pauta dependerá del preparado empleado (Bexsero®: 2 dosis, con un intervalo mínimo de un mes; Trumenba®: 3 dosis - 0, 1, 6 meses).

(8) Meningococo conjugada ACWY. Independientemente de las dosis previas de MenC, se recomiendan 2 dosis de MenACWY, separadas por 8 semanas, y revacunar cada 5 años.

(9) **Triple vírica.** Si seronegativos para alguna de las enfermedades, se recomiendan 2 dosis, separadas al menos 1 mes, siempre que CD4 $\geq 15\%$ y $\geq 200/\text{mm}^3$ de forma mantenida durante los últimos 6 meses.

(10) **Varicela.** Si seronegativos para alguna de las enfermedades, se recomiendan 2 dosis, separadas al menos 3 meses, siempre que CD4 $\geq 15\%$ y $\geq 200/\text{mm}^3$ de forma mantenida durante los últimos 6 meses.

(11) **Papilomavirus humano.** En adolescentes, siempre 3 dosis independientemente de edad o preparado comercial. Vacunar niños y niñas preferiblemente con nonavalente si disponibilidad.

(12) **Gripe inactivada.** Anual. Preferiblemente tetravalente.

(13) **Hepatitis A.** Si susceptible, dos dosis con intervalo mínimo de 6 meses. Posibilidad de administrar preparado hepatitis A + hepatitis B si necesario, con 3 dosis (pauta 0, 1, 6 meses).

11.1.5. Vacunas atenuadas

Las vacunas atenuadas o vivas por excelencia son la **triple vírica y la varicela**. Si no han sido vacunados o no han pasado la enfermedad natural, deben recibir 2 dosis, separadas al menos 1 mes, siempre que CD4+ $\geq 15\%$ y $\geq 200/\text{mm}^3$ de forma mantenida durante los últimos 6 meses [1,3-4]. No hay experiencia en pacientes con infección por el VIH con la vacuna tetravírica (SRPV), por lo que se prefiere por el momento utilizarlas por separado en estos pacientes [3].

La vacuna **antigripal atenuada intranasal** no está autorizada para su administración en estos pacientes.

La vacunación con **BCG** está contraindicada en nuestro medio en los pacientes con infección por el VIH, independientemente de su grado de inmunosupresión.

También debe evitarse la vacuna de la **fiebre tifoidea oral**, pudiéndose administrar la forma parenteral.

Con la vacuna de la **fiebre amarilla** debe guardarse precaución. En caso de CD4+<15% está contraindicada esta vacuna. En caso de inmunocompromiso moderado (CD4+ 15-24 %) debe valorarse el riesgo-beneficio de esta medida.

11.2. Respuesta inmunitaria a las vacunas, controles serológicos y revacunación.

En general, la respuesta inmune a la vacunación es menor en pacientes con infección por el VIH. En caso de los infectados por transmisión vertical, se añade además que, desde el principio, las vacunas se han comenzado a administrar con un sistema inmunitario inadecuadamente constituido, lo que compromete aún más la respuesta y la memoria inmunológica. Incluso algunos adolescentes puede que recibieran vacunas en situación de inmunodepresión moderada-grave [1].

Por todo ello, es necesario el seguimiento periódico y la revacunación [1]. La respuesta a las vacunas es, en general, mejor en pacientes con buen control inmunoviroológico, por lo que a veces es preferible esperar a vacunar varios meses después de controlada la situación con TAR, si bien habrá que evaluar el balance riesgo-beneficio que constituye la espera en estos adolescentes [3].

La monitorización periódica del estado de seroprotección (ver tabla 12), siempre que sea posible, es aconsejable para administrar dosis de refuerzo si se necesitan [1]. Como orientación, se recomienda el chequeo del estado inmunitario post-vacunal en torno a los 4-6 años, cuando se han concluido las dosis de refuerzo, y de nuevo a los 9-11 años y a los 14-16 años [11].

Debe valorarse la revacunación en caso de marcadores serológicos por debajo del nivel protector propuesto en la tabla 12, y comprobar después en estos casos la respuesta a las vacunas.

No existe criterio unánime en el paciente que no tiene títulos protectores frente a **hepatitis B**, sobre administrar solo una dosis de refuerzo o pauta completa de tres dosis (0, 1 y 6 meses), sin embargo, esta última opción parece asegurar mayor protección. Entre 1 y 3 meses después de completar la vacunación, se recomienda determinar títulos de anticuerpos, con mínimo nivel protector de 10 mUI/ml. Si no se alcanza el título anterior, se recomienda administrar una segunda serie de otras tres dosis y se vuelve a realizar otra serología 1-2 meses después de la última dosis para

verificar si se ha alcanzado la protección. En adolescentes y adultos, puede utilizarse, en la segunda serie, el doble de la dosis habitual dependiendo de la vacuna utilizada o la vacuna Fendrix[®], ya que parecen alcanzarse unas tasas de seroconversión más altas. Esto debe valorarse sobre todo en casos especiales, como inmunodepresión grave y/o convivencia con infectado por hepatitis B

Tabla 12. Puntos de corte serológicos sugeridos como protectores inmunitariamente tras la vacunación.

Antígenos	Puntos de corte (marcadores subrogados)
Tétanos	> 0,1 UI/mL
Difteria	> 0,1 UI/mL
Sarampión	> 120 mUI/mL
Rubeola	> 10–15 UI/mL
Hepatitis B (ac anti-Hbs)	>10 UI/L títulos protectores >100 UI/L: óptimos
Meningococo C (actividad bactericida del suero)	>1:8
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	>0,15-1 µg/mL
Neumococo (serotipo específico)	>0,35 µg/mL

11. 3. Vacunación de los convivientes

Se debería optimizar el calendario vacunal de todos los convivientes de estos pacientes, con más hincapié en aquellos casos en los que el paciente no esté bien controlado. Se recomienda:

- Evaluar el estado vacunal, actualizando aquellas vacunas pendientes.
- Es perentorio que estén correctamente inmunizados frente a varicela y triple vírica. En caso de ser susceptible a alguno de ellos, vacunar. En el caso improbable de que ocurra una erupción varicelosa secundaria a la vacunación de un conviviente, se debe evitar el contacto con la persona con infección por el VIH hasta que desaparezca la erupción, para evitar una posible transmisión del virus vacunal.
- Se deben vacunar frente a la gripe de forma anual.

Recomendaciones

1. Se recomienda actualizar el calendario vacunal del adolescente en caso de que

falte alguna dosis (A-II).

2. *Se recomienda vacunar tanto a chicas como a chicos frente al VPH con la vacuna nonavalente con 3 dosis (A-II).*
3. *Se recomienda que estén correctamente inmunizados frente a meningococo B y meningococo ACWY (A-II).*
4. *Se recomienda comprobar la respuesta vacunal y revacunar en caso de que el paciente no tenga anticuerpos protectores (B-II)*

Referencias

1. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-15> (último acceso: 2 noviembre 2018).
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunación de rescate o acelerada. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-aep-2019#acelerada> (último acceso: 23 marzo 2019).
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/fr/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/GruposRiesgo.htm> (último acceso: 2 noviembre 2018).
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, *et al.* 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58: e44-e100.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines in HIV-infected persons - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65:1189-94.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62:1-28.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of MenB-FHbp serogroup B meningococcal vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66:509-13.
8. Ministry of Health. Government of New Zealand. Immunisation Handbook 2017 (2nd ed, March 2018). Immunocompromised individuals of all ages: HIV infection. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immshandbook-4-immunisation-special-groups-mar18-v3.pdf> (último acceso: 2 noviembre 2018).
9. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Abzug MJ, *et al.*; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1065 Protocol Team. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2012; 161:676-81. e2.
10. Myers KO, Ahmed NU. The role of HIV in the progression through the stages of the human papillomavirus to cervical cancer pathway. *AIDS Rev.* 2018; 20:94-1043.
11. Menson EN, Mellado MJ, Banford A, Castelli G, Duiculescu D, Marczyńska M, *et al.* Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine.* 2012; 13:333-36.

12. TRANSICIÓN DEL ADOLESCENTE A UNIDADES DE ADULTOS

Dentro del sistema de salud, se define transición como el proceso **activo** necesario para que el adolescente que presenta una afectación crónica y que se encuentra en seguimiento en pediatría sea seguido en una Unidad de Adultos.

En el caso del adolescente con el VIH la transición no es fácil ya que unido al cambio que supone el seguimiento de los cuidados médicos, existen aspectos psicosociales, emocionales, vocacionales y educacionales que afectan a la transición y que deben ser tenidos en cuenta [1,2].

El objetivo fundamental de la transición es conseguir que el paciente permanezca vinculado al sistema sanitario, lo que le hará seguir controlado desde el punto de vista de su infección crónica [3-6]. Este proceso debe ser individualizado y flexible, requiriendo de un equipo multidisciplinar en el que participen profesionales de la unidad pediátrica y de la unidad de adultos. Es fundamental hacer partícipe del proceso de transición al propio adolescente y nunca debe precipitarse el cambio.

12.1 Dificultades en la transición

❖ Dificultades del adolescente

Para el adolescente con infección por el VIH, la transición es percibida, en muchas ocasiones, como una amenaza a perder la seguridad y el vínculo que ha establecido con el equipo de pediatría. La infección por el VIH ha supuesto, con frecuencia, la pérdida de personas queridas de su entorno, siendo el equipo de pediatría el conocedor de su historia personal y por tanto parte de su vínculo con su pasado, por lo que la transición puede llegar a verla como una pérdida más.

El adolescente con infección por el VIH en mayor medida que en otras afecciones crónicas, debido a múltiples factores como son la sobreprotección, la falta de madurez y la afectación neurocognitiva, puede llegar a la adolescencia sin autonomía. Esta falta puede ser real o percibida por la familia y el equipo de pediatría. Es uno de los problemas más importantes que dificulta en gran medida la transición [7].

Los adolescentes con infección por el VIH pertenecen a dos grupos distintos: Adolescentes que se infectaron por transmisión vertical, que presentan enfermedad de más larga duración con más complicaciones derivadas; menos autonomía funcional; y un mayor riesgo de mortalidad y un segundo grupo que adquiere la infección por el VIH durante la adolescencia o juventud en relación con prácticas de riesgo [8]. Muchos de estos pacientes, se encuentran en una etapa temprana de infección por el VIH, lo

que los convierte en candidatos ideales para intervenciones tempranas, como asesoramiento de prevención y vinculación y participación. Siendo conscientes de que la problemática psicosocial y familiar de estos pacientes puede ser distinta de los adolescentes con TV. Compartirían sin embargo puntos como la necesidad de transición gradual la conexión del equipo pediátrico con el de adultos y la necesidad de un equipo multidisciplinar [9]. Muchos de estos pacientes son ya inicialmente vistos en las unidades de adultos.

Otras barreras que el adolescente siente están relacionadas con el cambio en el seguimiento, son fundamentalmente la falta de confianza en el médico de adultos, el estigma que rodea a la infección por el VIH y lo que supone compartir la consulta con el adulto con el VIH [10].

❖ Dificultades de sistema sanitario

El sistema sanitario de pediatría es un sistema familiar y protector, y en el caso del adolescente con infección por el VIH hace que la relación sea permisiva en cuanto a las citas y revisiones. El conocimiento a lo largo de los años de seguimiento hace que exista un ambiente íntimo y confidencial estableciéndose un enorme grado de confianza a la hora de atender las necesidades no sólo médicas sino las que surgen en otros ámbitos personales. Por el contrario, el sistema del adulto es un sistema menos protector, más despersonalizado y que exige una mayor autonomía a la hora de proporcionar las atenciones fundamentalmente médicas.

-Necesidades del equipo de pediatría: El equipo de pediatría se puede sentir reacio a iniciar el proceso de transición debido al vínculo que ha establecido con el paciente y su entorno. Es importante a la hora de iniciar el proceso de transición, la preparación del paciente para la adquisición de una autonomía que le haga moverse en el sistema de salud del adulto. Es misión del pediatra y del equipo, que el adolescente conozca la infección y las posibilidades de transmisión de la misma de manera responsable. Este conocimiento incluye su autocuidado englobando como un aspecto muy importante el correcto cumplimiento del tratamiento y la práctica de sexo seguro. Así mismo deberá explicar y entrenar al paciente a reconocer situaciones que le hagan necesario pedir ayuda, así como ser capaz de responsabilizarse de sus citas y revisiones. Es muy importante que el equipo de pediatría conozca bien el funcionamiento de la clínica de adultos para poder informar adecuadamente al adolescente antes del cambio.

-Necesidades del equipo de adultos: En el equipo de adultos debe haber, al menos, una persona entrenada en la relación con el adolescente, que no necesariamente

tiene que ser un médico. El adolescente de este modo tendrá un referente para poder tratar con confianza todos los problemas fundamentalmente emocionales y que tengan que ver con sus relaciones de pares, así como aspectos sociales y vocacionales de la vida del adulto.

Antes del cambio, el médico y el equipo de adultos que va a tratar al paciente deberían recibir del equipo de pediatría toda la información relevante de la historia médica y personal. Para ello es imprescindible no sólo la entrevista previa entre los dos equipos sino también la elaboración de un informe completo por escrito del mismo (anexo 1).

Se recomienda la formación continuada del personal dedicado al proceso de transición.

12.2 Modelo de transición:

No existe un modelo definido que haya demostrado ser el mejor a la hora de realizar la transición. Este proceso debe ser dinámico, progresivo **y flexible**. Debería planificarse con tiempo suficiente antes del cambio definitivo preparando a las familias y al paciente para lograr una transición exitosa. Es fundamental que esta preparación se incluya en un ambiente que deje de ser paternalista y centrado en la familia, para pasar a centrarse en el paciente entrenando su autonomía, lo que incluye la entrevista a solas donde no sea acompañado por padres o tutores. En las entrevistas y citas médicas deberían abordarse las explicaciones del plan de transición donde se trabaje la gestión integral del cambio **siempre buscando la opinión y la participación del paciente.**

Los modelos que existen son:

-Modelo basado en llevar al médico de adultos a la clínica pediátrica/adolescente. Durante un tiempo el adolescente será atendido por los dos equipos para una vez que éste se encuentre preparado iniciar el seguimiento definitivamente en la Unidad de Adultos. Estas son las llamadas **consultas de transición [11]**.

-Basado en familiarizar al adolescente con la clínica de adultos, así cuando se considere que se puede realizar la transición definitiva, el adolescente cambia el seguimiento del equipo pediátrico al de adultos [12]. Este modelo puede tener más riesgo de pérdidas si no se establece una monitorización del seguimiento.

En cualquier caso, es importante que durante el periodo de transición el adolescente sepa que tanto su pediatra como su médico de adultos comparten su seguimiento y la información es bidireccional. Durante la transición a la consulta de Adultos puede ser útil un seguimiento más estrecho, a menudo tutelado por enfermería, hasta que el

paciente conozca bien la dinámica de su nueva Unidad. Con estos sistemas más personalizados se pueden evitar pérdidas de seguimiento.

Así mismo es recomendable contar en esta transición con psicólogos y trabajadores sociales en el equipo. **Se debe buscar y favorecer que los adolescentes expresen sus opiniones.**

12.3 Momento de la transición

No hay una edad definida para realizar la transición definitiva y esta dependerá de cada paciente pudiendo establecerse el rango desde 16 hasta 24 años. El grado de madurez quizás sea el indicador por el que se pueda guiar la edad del cambio. En estos pacientes, en muchas ocasiones, existe una desconexión entre la edad cronológica y la edad funcional lo que necesita a veces posponer la transición a edades tardías, a partir de los 20-22 años [13-15].

Antes de la transición definitiva debe haber existido una preparación previa de al menos tres años y la revelación de la infección debe haberse completado incluyéndose conceptos básicos biológicos y mecanismos de transmisión. El adolescente debe entender el tratamiento y la cronicidad de la infección.

Idealmente el momento viene marcado cuando la preparación para el cambio se ha completado. El paciente debe entender su enfermedad e identificar y reconocer síntomas que le hagan capaz de solicitar ayuda médica en ese momento. Además, deberá conocer la ayuda que el trabajador social puede también dar en determinadas situaciones. Debería a su vez demostrar capacidad para solicitar citas y cumplirlas y conocer el sistema de dispensación de su medicación y encontrarse en una situación estable. (tabla 13)

12.4 Pronóstico y evaluación de la transición

El éxito de la transición, considerado éste como que el paciente se mantiene en el sistema sanitario con un adecuado control de la infección, se ve influido por factores sociales, factores psiquiátricos, factores relacionados con el seguimiento previo en las unidades pediátricas [16].

Factores que se han encontrado pueden correlacionarse con el mantenimiento en el sistema sanitario son que el paciente reciba TAR, así como que las visitas en la consulta sean al menos de cuatro en el año [17].

La ayuda de un paciente transferido, "acompañamiento de un par" o de una persona ajena a los equipos de salud (ONG...), pueden ayudar en el proceso y tras la transición.

Debe tenerse en cuenta que durante los primeros meses de transición existe un riesgo de pérdida de control y adherencia al sistema sanitario y al tratamiento, por lo que la monitorización durante al menos el primer año para valorar el establecimiento con éxito de la transición es recomendable. Signos de alarma de que la transición está fracasando son las múltiples pérdidas de citas, la falta de recogida de medicación de manera regular, situaciones que suponen deterioro del individuo como consumo de sustancias de abuso o comportamientos de riesgo, pérdida de ayudas establecidas como de transporte, de ayudas de hogar o cambios de domicilio frecuentes y la pérdida de ayudas de educación.

Si el paciente tras el cambio vuelve a la consulta de pediatría buscando ayuda no debe considerarse un fracaso en la transición y debería enfocarse como algo positivo. El pediatra y su equipo deberían reforzar y ayudar para que el seguimiento en la Unidad de Adultos se mantenga sin tomar decisiones médicas y fomentando la relación de confianza con el nuevo equipo encargado del seguimiento del paciente.

Es fundamental progresar en los sistemas de evaluación del proceso de transición buscando un *continuum* en los cuidados del paciente que favorezcan su desarrollo general y el mantenimiento en el sistema sanitario.

Recomendaciones

1. La transición es un proceso individual, complejo y difícil en el que deben tenerse en cuenta aspectos médicos, psicosociales, emocionales, vocacionales y educativos del paciente. **(A-III)**
2. La transición debe planificarse con el suficiente tiempo, 2-3 años, no se recomienda realizar la transición si el paciente se encuentra en una situación inestable. **(B-III)**
3. El equipo de pediatría debe entrenar al paciente en autonomía y conocimiento responsable de su infección para que sepa asumir el cambio al sistema sanitario del adulto. **(A-III)**
4. El equipo de adultos debe conocer con tiempo la historia personal y médica del adolescente a través de las reuniones mantenidas con el equipo pediátrico, así como mediante un informe elaborado desde pediatría. **(A-III)**
5. Se recomienda tras la transición, realizar monitorización al menos durante el primer año para evitar pérdidas y fracaso de la misma. **(C-III)**

Tabla 13: Datos del Informe de Transición

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

Referencias

1. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; 110:1304-1306.

2. Vijayan T, Benin AL, Wagner K, Romano S, Andiman WA. We never thought this would happen: transitioning care of adolescents with perinatally acquired HIV infection from pediatrics to internal medicine. *AIDS Care*. 2009 Oct;21(10):1222-9.
3. New York State Department of Health Aids Institute. Clinical Guidelines Program. Junio 2011 Adolescent Transition to Adult Care. <https://www.hivguidelines.org/hiv-care/adolescent-transition-to-adult-care/>
4. Dowshen N, D'Angelo L. Health care transition for youth living with HIV/AIDS. *Pediatrics* 2011; 128 (4):762-771.
5. Committee on Pediatric AIDS. Transitioning HIV-infected youth into adult health care. *Pediatrics* 2013 Jul;132(1):192-7.
6. Tepper V, Zaner S, Ryscavage P. HIV healthcare transition outcomes among youth in North America and Europe: a review. *J Int AIDS Soc*. 2017 May 16;20(Suppl 3):21490.
7. García-Navarro C, García I, Medín G, Ramos-Amador JT, Navarro-Gómez M, Mellado-Peña MJ, et al. Psychosocial aspects in a cohort of vertically transmitted human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Dec;32(10):631-7.
8. Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España Informe_VIH_SIDA_2017_13112017.pdf. (Boletín epidemiología del instituto de salud Carlos III)
9. Lam PK, Fidler S, Foster C. A review of transition experiences in perinatally and behaviourally acquired HIV-1 infection; same, same but different? *J Int AIDS Soc*. 2017 May 16;20(Suppl 3):21506.
10. Wiener LS, Kohrt BA, Battles HB, Pao M. The HIV experience: youth identified barriers for transitioning from pediatric to adult care. *J Pediatr Psychol*. 2011 Mar;36(2):141-54.
11. Maturo D, Powell A, Major-Wilson H, Sanchez K, De Santis JP, Friedman LB. Development of a protocol for transitioning adolescents with HIV infection to adult care. *J Pediatr Health Care* 2011;25;16-23.
12. Valenzuela JM, Buchanan CL, Radcliffe J, Ambrose C, Hawkins LA, Tanney M, et al. Transition to adult services among behaviorally infected adolescents with HIV--a qualitative study. *J Pediatr Psychol*. 2011 Mar;36(2):134-40.
13. Sainz T, Jimenez de Ory S, Fernandez McPhee C, Bernardino JI, García Hortelano M, Moreno S, et al. Transition to adult units: situation and evolution of vertically HIV infected youths. 22th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015, abstract 918).
14. Foster C, Judd A, Tookey PA, Tudor-Williams G, Dunn D, Shingadia D, et al. Young people in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV: the pediatric legacy for adults' services. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Mar;23(3):159-66.
15. Vaudre G, Sylvain H, Delmas P, Dollfus C, Leverger G. Consequences and experiences of the transition to adult medicine for young people living with human immunodeficiency virus (HIV). *Arch Pediatr*. 2012 Aug;19(8):786-93.
16. Weijssenfeld AM, Smit C, Cohen S, Wit FWNM, Mutschelknauss M, Van der Knaap LC, et al. Virological and social outcomes of HIV-infected adolescents and young adults in the Netherlands before and after transition to adult care. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1105-12
17. Agwu AL, Lee L, Fleishman JA, Voss C, Yehia BR, Althoff KN, et al. Aging and loss to follow-up among youth living with human immunodeficiency virus in the HIV Research Network. *J Adolesc Health*. 2015 Mar; 56(3):345-51

13. TIC para adolescentes y profesionales

En esta sección se incluyen enlaces de la *web* con contenido específico para niños, adolescentes, familias y profesionales, incluyendo prevención del VIH y otras ITS,

educación sexual, tratamiento y prestación de servicios de salud específicamente para esta población.

Si bien algunos de los contenidos de esta sección están dirigidos fundamentalmente a los gestores de salud en contextos de recursos limitados y de alta prevalencia del VIH, son también especialmente útiles para los gestores de países de recursos medios y altos los que, como el nuestro, carecen de una política eficaz de apoyo y protección a la población adolescente con infección por el VIH así como una falta de programación e implementación de políticas extensivas de educación y prevención de ITS en la población adolescente general. Es sorprendente la escasez de plataformas basadas en nuestro país que ofrezcan paquetes específicos sobre adolescentes o desarrolladas para uso por adolescentes. Se incluyen enlaces internacionales, desarrollados en español o inglés.

13.1 Para pacientes

Documento: “Todo lo que quisiste saber sobre el VIH y nunca te atreviste a preguntar.”

Enlaces: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3D2013-abril-Libro-VIH.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospital12Octubre&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352873867283&ssbinary=true>

Descripción: Breve documento ilustrado con breves textos orientados a la información de adolescentes sobre el VIH, pronóstico, adquisición y métodos de protección. Se recomienda no sólo facilitarlo sino también dar un espacio para comentarlo puesto que la información es precisa y reducida.

No recomendado para niños en caso de estar en un estadio de revelación progresiva en el que no se nombre todavía el virus o no se traten aspectos de protección sexual.

Idioma: castellano

Cuentos para niños: **Cuentos de Lucía**

Enlace: <http://www.fundacionlucia.org/publicaciones>

Descripción: Se trata de unos cuentos breves ilustrados para el trabajo de familias o profesionales con pacientes niños y preadolescentes que tratan tanto temas de consultas médicas y VIH como otros aspectos éticos y de desarrollo emocional.

Existen las versiones para población europea, africana subsahariana, norteafricana e india.

Idiomas: Castellano, catalán, inglés, francés, alemán, portugués, italiano, árabe, hindi.

(Nota: A partir de 2020 puede desaparecer la página web, los cuentos quedarán al alcance en: <http://www.sidastudi.org/es/monograficos/tipo-recurso/monografico/Cuentos>)

Presentación: **Material informativo Fundación Lucía**

Enlaces: <http://www.fundacionlucia.org/material-de-consulta>

o bien:

<http://www.fundacionlucia.org/ndice>

Descripción: Es un material informativo dirigido a familias de adolescentes y profesionales que buscan información sobre los aspectos emocionales asociados al VIH.

Idioma: castellano.

(Nota: A partir de 2020 puede desaparecer la página web)

Web de información: **INFOSIDA (CESIDA)**

Enlace: <https://www.infosida.es/>

Es una plataforma web creada por CESIDA dirigida a adultos y adolescentes en las que se facilita información sobre el VIH, prevención, dudas de reciente contagio, maneras de realizarse la prueba o acceso a recursos de atención.

Idioma: castellano.

Web de consulta legal: **Clínica legal CESIDA**

Enlace <http://www.cesida.org/consultanos/clinica-legal/>

Se trata de la clínica legal establecida por CESIDA. Es un departamento en colaboración con la Universidad de Alcalá dirigido a cualquier profesional o paciente relacionado con el VIH que puede hacer sus consultas de forma totalmente gratuita sobre aspectos legales de cualquier índole que estén relacionados con la infección.

Idioma: castellano.

App: VIH/SIDA Cruz Roja Española

Es una aplicación de Smartphone que contiene información sobre el VIH, prevención y riesgo y además indica con precisión los sitios donde realizar la prueba rápida y los itinerarios concretos de recorrido desde cualquier ubicación.

Idioma: castellano.

App: Calculadora de Riesgo

Esta aplicación para Smartphone se dirige a público adulto mayor de 18 años (por preguntas sexuales explícitas), aunque es de utilidad para adolescentes sexualmente activos. Utiliza una encuesta de uso rápido que tiene en cuenta distintas variables para indicar un posible riesgo al usuario. Emite una valoración y reitera la importancia del sexo seguro, la prueba rápida y la consulta médica.

Está desarrollada en Bolivia, sin embargo, es de uso factible en población española.

Idioma: español.

Web: Avert

Enlace: <http://www.avert.org/teens-young-people-sexual-health.htm>

Descripción: Web inglesa dirigida a adolescentes y adultos jóvenes en la que se ofrece información general sobre la sexualidad, prevención de ITS y VIH.

Idioma: inglés.

13.2 Para profesionales

Documento: ***HIV and Adolescents: Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: Recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers.*** Organización Mundial de la Salud 2013.

Enlace: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94334/1/9789241506168_eng.pdf

Descripción: Documento dirigido a profesionales de la salud. Se trata de la guía publicada por la OMS en noviembre de 2013 sobre adolescentes y VIH. Si bien los contenidos de esta guía dirigida a los gestores de salud son fundamentales en los contextos de recursos limitados son también especialmente útiles para los gestores de países medios y altos como el nuestro.

Idioma: inglés.

Web: ***Adolescent HIV testing, counselling and care. Implementation guidance for health providers and planners.*** OMS

Enlace: <http://apps.who.int/adolescent/hiv-testing-treatment/>

Descripción: Documento dirigido a profesionales de la salud. Se trata de una web interactiva diseñada como un complemento de la guía de 2013 de la OMS, ilustrando y amplificando las recomendaciones y mensajes clave, con orientación práctica y, recursos atractivos multiformato. Muy dirigida a la promoción de pruebas de VIH, asesoramiento, tratamiento y desarrollo de servicios de atención específica para adolescentes.

Idioma: inglés.

Web: ***Children and young people HIV network.*** NCB National Children's Bureau

Enlace: <http://www.ncb.org.uk/hiv>

Descripción: Se trata de una web con contenido para profesionales de la salud y también para pacientes y cuidadores de pacientes niños y adolescentes.

Recoge noticias del Reino Unido e internacionales sobre temas en torno al VIH y los niños y jóvenes. Destaca conferencias, eventos y oportunidades de financiación para las organizaciones y los jóvenes. También mantiene a los suscriptores actualizados sobre el trabajo relacionado con el VIH del NBC.

Idioma: inglés.

Web: **NIDA. National Institute of Drug Abuse**

Enlace: <http://teens.drugabuse.gov/drug-facts/hiv-aids-and-drug-use>

Descripción: Web precisa de información dirigida a adolescentes y jóvenes adultos tanto de VIH como de otras ETS y abuso de drogas. Las referencias de ayuda son para población estadounidense.

Idioma: inglés.

App: **Infodrogas-VIH**

Se trata de una aplicación de información rápida sobre la interacción de fármacos antirretrovirales con drogas de consumo ilegal y también fármacos psicoactivos. Proporciona información rápidamente sobre un alto número de medicamentos y drogas, y pese a que no es útil como guía de búsqueda en profundidad puede resultar útil como método de evaluación preliminar.

Idioma: castellano.

BORRADOR