

Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH

José Tomás Ramos^a, María Isabel de José^b, Rosa Polo^c, Claudia Fortuny^d, María José Mellado^e, María Ángeles Muñoz-Fernández^f, José Beceiro^g, José María Bertrán^h, Cristina Calvoⁱ, Lourdes Chamorro^j, Luis Ciria^k, Sara Guillén^l, Raúl González-Montero^k, María Isabel González-Tomé^a, María Dolores Gurbindo^e, Pablo Martín-Fontelos^d, Jorge Martínez-Pérez^l, David Moreno^m, María Carmen Muñoz-Almagro^c, Antonio Murⁿ, María Luisa Navarro^e, Carmen Otero^o, Pablo Rojo^a, Bárbara Rubio^p, Jesús Saavedra^q, Grupo Colaborativo Español de VIH Pediátrico (CEVIHP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Asociación Española de Pediatría (AEP) y Plan Nacional sobre el Sida (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC).

^aUnidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital 12 Octubre. Madrid. ^bServicio de Enfermedades Infecciosas.

Departamento de Pediatría. Hospital La Paz. Madrid. ^cSecretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad. Madrid.

^dDepartamento de Pediatría. Hospital San Joan de Déu. Barcelona. ^eServicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid. ^fDepartamento de Pediatría.

Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ^gHospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ^hDepartamento de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron.

Barcelona. ⁱServicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. ^jServicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ^kServicio de Pediatría.

Hospital San Joan. Alicante. ^lDepartamento de Pediatría. Hospital Niño Jesús. Madrid. ^mServicio de Enfermedades Infecciosas. Departamento

de Pediatría. Hospital Carlos Haya. Málaga. ⁿUnidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona. ^oServicio de Enfermedades

Infecciosas. Departamento de Pediatría. Hospital La Fe. Valencia. ^pServicio de Pediatría. Hospital de Getafe. Madrid. ^qServicio de Pediatría.

Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.

OBJETIVO. Efectuar una puesta al día de las recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral (TAR) en niños y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MÉTODOS. Estas recomendaciones se han consensuado por un comité del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y la Asociación Española de Pediatría (AEP). Para ello se han revisado los resultados de farmacocinética, eficacia y seguridad de los estudios recientes pediátricos. Se han definido tres niveles de evidencia según la procedencia de datos: *nivel A*, estudios aleatorizados y controlados; *nivel B*, estudios de cohortes o de caso-control, y *nivel C*, estudios descriptivos y opinión de expertos.

RESULTADOS. La decisión de inicio del TAR debe ser individualizada y discutida con la familia, con información del riesgo de progresión según la edad, CD4 y la carga viral, de las complicaciones asociadas al TAR y la dificultad de adherencia. Existe una tendencia más conservadora para iniciar el TAR y para continuación con pautas

simplificadas y de menor toxicidad. El objetivo del TAR es la máxima y más duradera supresión de la replicación viral, lo que no siempre es posible, aun existiendo una mejoría inmunológica y clínica. Son de elección combinaciones de al menos tres fármacos, en infección aguda y crónica. Deben incluirse inhibidores de la transcriptasa inversa, dos análogos de nucleósidos (ITIAN) más uno no nucleósidos (ITINN) o 2 ITIAN más un inhibidor de la proteasa (IP). Se recomienda iniciar el TAR en pacientes sintomáticos, y salvo excepciones, en el primer año de vida. A partir del año, en niños asintomáticos el inicio de TAR se basará en los CD4, sobre todo porcentaje, variable con la edad. Las opciones terapéuticas en caso de fracaso del TAR son limitadas por selección de resistencias cruzadas. Se debe identificar la causa del fracaso. Ocasionalmente existe progresión inmunológica y/o clínica, y está indicado un cambio terapéutico, con al menos dos fármacos nuevos o activos para elevar los CD4 a niveles de menor riesgo. Se debe realizar una monitorización regular de adherencia y toxicidad. También se discuten aspectos de profilaxis postexposición y de coinfección con el virus de la hepatitis C (VHS) y hepatitis B (VHB).

CONCLUSIONES. En pediatría existe un mayor nivel de evidencia respecto al efecto del TAR en la evolución de la enfermedad y su toxicidad, lo que ha conducido a una actitud más conservadora, y a terapias más individualizadas. La sintomatología y los CD4 son los determinantes fundamentales para el inicio o cambio de TAR.

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

Correspondencia: Dr. J.T. Ramos.

Unidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.

Hospital 12 de Octubre.

Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid. España.

Correo electrónico: jramos.hdoc@salud.madrid.org

Dra. M.I. de José.

Servicio de Enfermedades Infecciosas Infantil. Hospital Universitario La Paz.

P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

Correo electrónico: ijose.hulp@salud.madrid.org

Dra. R. Polo.

Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, Ministerio de Sanidad.

Bravo Murillo 4. 28021 Madrid. España.

Correo electrónico: rpolor@msc.es

Manuscrito recibido el 3-1-2005; aceptado el 10-1-2005.

Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers

OBJECTIVE. To update antiretroviral recommendations in antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected children and adolescents.

METHODS. These guidelines have been formulated by a panel of members of the Plan Nacional sobre el sida (PNS) and the Asociación Española de Pediatría (AEP) by reviewing the current available evidence of efficacy, safety, and pharmacokinetics in pediatric studies. Three levels of evidence have been defined according to the source of data: Level A: randomized and controlled studies; Level B: Cohort and case-control studies; Level C: Descriptive studies and experts' opinion.

RESULTS. When to start ART should be made on an individual basis, discussed with the family, considering the risk of progression according to age, CD4 and viral load, the ART-related complications and adherence. The ART goal is to reach a maximum and durable viral suppression. This is not always possible, even with clinical and immunologic improvement. The difficulties of permanent adherence and side-effects are resulting in a more conservative trend to initiate ART, and to less toxic and simpler strategies. Currently, combinations of at least three drugs are of first choice both in acute and chronic infection. They must include 2 NA + 1 NN or 2 NA + 1 PI. ART is recommended in all symptomatic patients and, with few exceptions, in all infants in the first year of life. Older asymptomatic children should start ART according to CD4 count, especially CD4 percentage, that vary with age. Despite potent salvage therapies, it is common not to reach viral undetectability. Therapeutical options when ART fails are scarce due to cross-resistance. The cause of failure must be identified. Occasionally, there exists clinical and/or immunological progression, and a change of therapy with at least two new drugs still active for the patient, is warranted with the aim of increasing the CD4 count to a lower level of risk. Toxicity and adherence must be regularly monitored. Some aspects about post exposure prophylaxis and coinfection with HCV or HBV are discussed.

CONCLUSIONS. A higher level of evidence with regard to ART effectiveness and toxicity in pediatrics is currently available, leading to a more conservative and individualized approach. Clinical symptoms and CD4 count are the main determinants to start and change ART.

Key words: Antiretroviral treatment. Children. HIV. AIDS. PNS. AEP. Guidelines.

Introducción

A lo largo de los últimos años, se han publicado varias revisiones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) en

adultos y niños, tema que por su enorme trascendencia y rápida evolución requiere revisiones continuas^{1,2}. Existe una actualización periódica de las recomendaciones del TAR en niños, editada por un panel de expertos americanos³ y europeos⁴.

Este documento de consenso se ha elaborado basándose en las evidencias de la imposibilidad de que el TAR actual sea capaz de erradicar el virus⁵, aun pudiendo preservar o restaurar el sistema inmunológico, y la toxicidad asociada al TAR de consecuencias futuras inciertas⁶.

Los niños tienen una historia natural de la enfermedad, respuesta inmunológica y evolución de la carga viral diferentes a las del adulto. Por tanto, algunos de los eventos de progresión considerados en adultos no son extrapolables al niño, y siempre es necesario considerar la edad en la valoración del riesgo de progresión en un paciente determinado⁷.

El niño presenta peculiaridades farmacocinéticas que es necesario conocer en el TAR, que pueden modificarse en las distintas etapas madurativas y requiere preparaciones pediátricas específicas, sencillas de administrar y de fácil dosificación. Además, las interacciones medicamentosas son frecuentes en el abordaje terapéutico de los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo un campo en continua evolución y del que se dispone de pocos datos en la edad pediátrica.

Es preciso recordar que la información sobre TAR cambia constantemente, por lo que los lectores deberán consultar con regularidad diferentes fuentes. Por ello, este documento debería revisarse y actualizarse periódicamente.

Objetivos de las guías

Realizar una revisión de la evidencia actual disponible sobre las bases y modos de actuación respecto al TAR en el niño infectado por el VIH.

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

Este documento no pretende repetir las excelentes guías disponibles, sino más bien proporcionar una interpretación de la evidencia disponible en pediatría, y refleja en muchos aspectos la opinión del comité encargado de su elaboración.

Recomendaciones basadas en la evidencia

Se han revisado los datos científicos y trabajos pediátricos publicados o comunicados en los últimos 5 años. Se analizaron resultados de ensayos clínicos finalizados, estudios de metaanálisis, guías pediátricas de tratamiento de VIH en la red, revisiones de series pediátricas y estudios de cohortes. Se utilizaron las bases de datos: Medscape Medline Search, Entrez-Pub-Med, Grateful Med V26.3, Med Web Plus Subjects, empleando palabras de búsqueda: "children", "infants", "HIV", "AIDS", "antiretrovirals", "guidelines", "CD4", "viral load".

Metodología del diseño y análisis de ensayos clínicos

La metodología empleada ha consistido, fundamentalmente, en las recomendaciones de elaboración de guías basadas en la evidencia, con adaptación del modelo sugerido por la Infectious Disease Society of America (IDSA)⁸, y empleado en la elaboración de otras guías de TAR en pediatría⁴. Según el tipo de estudio se han clasificado los niveles de evidencia en tres grupos: *nivel A*, estudios aleatorizados y controlados; *nivel B*, estudios de cohortes o de casos y controles, y *nivel C*, estudios descriptivos y opinión de expertos (tabla 1).

Consideraciones generales. Peculiaridades de los niños

El TAR ha reducido la morbimortalidad en niños⁹⁻¹¹, transformando la infección por el VIH en una enfermedad crónica, en la que se plantean nuevos retos y dificultades, que requieren un abordaje multidisciplinario. La identificación de la infección en la mujer embarazada y el empleo de TAR de manera apropiada permite disminuir la tasa de transmisión vertical a menos del 2%¹². Es preciso descartar la infección por el VIH en pacientes procedentes de zonas con alta prevalencia de infección, tanto en las mujeres gestantes como en los niños.

Una de las mayores peculiaridades del TAR en niños es su farmacocinética específica. Los mayores obstáculos en el desarrollo y disponibilidad de fármacos en pediatría han sido la necesidad de preparados galénicos apropiados y de estudios de farmacocinética específicos para las diferentes edades. Muchos de los antirretrovirales nuevos no pueden administrarse en pediatría por carecer de datos de farmacocinética y farmacodinámica. Las dificultades para realizar ensayos clínicos hacen que la mayoría de pautas sean una adaptación de la experiencia previa en la edad adulta. La administración de dosis subóptimas, sobre todo cuando existe un alto grado de replicación viral, facilita el fracaso terapéutico y la selección precoz de resistencias.

Los potenciales beneficios inmunológicos y virológicos del TAR deben ponerse en la balanza con relación a los problemas de adherencia, resistencia y toxicidad. Estas limitaciones y dificultades asociadas al TAR están motivando una estrategia terapéutica más conservadora. Por otro lado, con la mayor supervivencia alcanzada, los niños infectados por transmisión vertical están llegando a la vida adulta, por lo que es necesario planificar la transición de los adolescentes controlados hasta ahora en unidades pediátricas a unidades de adultos de manera coordinada.

Pruebas de laboratorio para guiar el TAR

Riesgo de progresión en función de linfocitos CD4 y carga viral plasmática

Los niños infectados verticalmente tienen cargas virales más elevadas que los adultos, sobre todo en los primeros años de la vida, como reflejo de la inmadurez inmunológica para contener la replicación viral. La carga viral y los linfocitos CD4 son los dos marcadores predictivos de progresión de la infección VIH en niños y de respuesta al TAR

TABLA 1. Clasificación de la calidad de la evidencia científica y fuerza de la recomendación en la elaboración de guías clínicas

Categoría, grado	Definición
Fuerza de la recomendación	
A	Buena evidencia que apoya la recomendación
B	Moderada evidencia que apoya la recomendación
C	Menor evidencia que apoya la recomendación
D	Moderada evidencia en contra de la recomendación
E	Buena evidencia en contra de la recomendación
Calidad de la evidencia	
I	Uno o más estudios aleatorizados y controlados
II	Uno o más estudios bien diseñados, de cohorte o de I casos y controles
III	Opinión de expertos, basada en experiencia clínica o estudios descriptivos

Adaptada de Kish⁸.

utilizados y deben ser controlados cada 3 o 4 meses^{13,14}. Aunque el porcentaje de linfocitos CD4 se utiliza preferentemente frente al valor absoluto de CD4, pues este varía más con la edad. El número total de linfocitos y el valor absoluto de CD4 son marcadores importantes de la progresión clínica y deberían utilizarse prioritariamente en los niños mayores de 7 años⁷. Además, es importante valorar de modo muy diferente el riesgo de progresión del VIH en niños no tratados, incluyendo el ligero deterioro cognitivo y afectación órgano-específica, en relación con el riesgo de progresión en niños tratados con las nuevas combinaciones de fármacos, que son mucho más efectivas¹¹.

Linfocitos CD4 y carga viral en niños no tratados o tratados en monoterapia

En recién nacidos y niños infectados por VIH la mayor disminución del número de CD4 es un efecto combinado entre la progresión de la infección por el VIH y el descenso natural de CD4 por la edad¹³. Un valor bajo del porcentaje de CD4 es un marcador pronóstico de progresión de la enfermedad, aunque no hay un punto de corte de progresión a sida o muerte bien definido^{7,13,15}. En la historia natural de la enfermedad, el mayor descenso de linfocitos CD4 ocurre en el primer año de vida, aproximadamente 250 cél./ μ l, disminuyendo posteriormente de manera gradual hasta los 6-8 años. En este grupo de edad se experimenta un descenso aproximado de unas 73 cél./ μ l al año¹⁵. A partir de los 6 años de edad, la disminución de linfocitos CD4 es similar a la de adultos asintomáticos (descenso de 60 cél./año)¹³.

La carga viral en niños suele ser baja al nacimiento (< 10.000 copias/ml), aumenta a los 2 meses de edad, con un rango variable, que puede alcanzar hasta 10 millones de copias/ml y disminuye lentamente en ausencia de tratamiento^{16,17}. Esta disminución es mayor durante los primeros 12-24 meses de vida (0,6 log₁₀/año) y más lenta posteriormente (0,3 log₁₀/año)¹³. Una carga viral baja en el momento de la estabilización se asocia en adultos con progresión lenta y mejor supervivencia comparado con aquellos individuos con carga viral elevada¹⁸.

Existen dos formas de presentación de la infección VIH en niños, una con rápida progresión a sida¹⁹, y otra de progresión más lenta, más parecida a la de los adultos. Durante el primer año de vida es difícil interpretar valores de

TABLA 2. Riesgo de progresión a sida o muerte a los 12 meses según el porcentaje de CD4 y la edad en años, en niños no tratados o en tratados con monoterapia

Edad (años)	CD4 5%		CD4 10%		CD4 15%		CD4 20%		CD4 25%		CD4 30%		CD4 35%	
	Sida	Muerte	Sida	Muerte	Sida	Muerte	Sida	Muerte	Sida	Muerte	Sida	Muerte	Sida	Muerte
3/12	71	56	60	39	49	27	40	19	34	14	28	10	25	8
6/12	65	47	51	30	40	19	31	12	25	9	20	6	18	5
1	56	36	40	20	29	12	21	7	16	4	13	3	11	3
2	46	26	29	12	18	6	12	3	9	2	7	1	6	1
3	39	20	22	8	13	4	8	2	6	1	5	< 1	5	< 1
4	34	16	18	6	10	3	6	1	4	< 1	4	< 1	4	< 1
5	31	14	15	5	8	2	5	< 1	4	< 1	3	< 1	3	< 1
6	28	12	12	4	6	1	4	< 1	3	< 1	3	< 1	3	< 1
7	26	11	11	3	5	1	3	< 1	3	< 1	2	< 1	2	< 1
8	24	10	9	3	4	< 1	3	< 1	2	< 1	2	< 1	2	< 1
9	22	9	8	2	4	< 1	2	< 1	2	< 1	2	< 1	2	< 1
10	20	8	7	2	3	< 1	2	< 1	2	< 1	2	< 1	2	< 1

Por consenso, el comité considera que no se debería asumir un riesgo de progresión a sida a los 12 meses superior al 10%, punto de corte en el que estaría indicado el inicio del tratamiento antirretroviral. Adaptada de Dunn⁷.

carga viral altos porque hay un solapamiento entre la carga viral de los niños que van a progresar rápidamente y los que no van a progresar a sida²⁰. Los datos existentes indican que el valor basal del porcentaje de CD4 y la carga viral, así como los cambios en la evolución de estos parámetros, son marcadores más precisos en el pronóstico de la enfermedad^{7,15}.

Actualmente, conociendo el porcentaje de CD4, los valores de carga viral y la edad del niño se puede estimar el riesgo probable de progresión clínica a sida o muerte a los 6 y 12 meses en niños infectados no tratados o en monoterapia⁷, disponible en la página www.pentatrials.org (tabla 2). Esta estimación del riesgo de progresión clínica procede de un metaanálisis de datos longitudinales de 3.941 niños seguidos en 8 estudios de cohorte y 9 estudios aleatorizados en Europa y Estados Unidos⁷. En este análisis, tanto el porcentaje de CD4 como la carga viral son predictores de progresión independientes, aunque el porcentaje de CD4 es un predictor más potente, y por ello es el principal marcador que se debe tener en cuenta en las decisiones terapéuticas. Si se utiliza este sistema se debe realizar una interpretación cuidadosa del metaanálisis en cada uno de los niños VIH ya que los resultados se han obtenido de la unión de análisis retrospectivos de cohortes longitudinales y ensayos en la etapa pre-TAR. Es muy probable que la progresión a sida sea mucho menor en los niños controlados actualmente que los que se analizaron 10-15 años antes.

Linfocitos CD4 y carga viral en niños en tratamiento antirretroviral

Con los nuevos antirretrovirales, que incluyen inhibidores de la proteasa (IP), se observa un incremento mantenido de CD4²¹. Estos cambios cuantitativos están acompañados de cambios cualitativos en la respuesta inmunitaria y disminución del riesgo de infecciones oportunistas²². Sin embargo, el incremento del número de CD4 observado como respuesta temprana al TAR no explica completamente el beneficio clínico de cada fármaco individualmente.

El objetivo ideal del TAR es obtener una supresión completa de la replicación viral, por debajo de los límites de detección de los métodos actuales (habitualmente < 50 copias/ml de ARN plasmático). Un descenso de carga viral a

concentraciones indetectables no significa supresión de replicación viral en tejido linfoide⁵. El VIH tiene una tasa alta de mutación y un recambio elevado por lo cual hay un porcentaje alto de viriones defectivos (no infectivos) que circulan en sangre periférica que se detectan al medir la carga viral. Por último, otras características biológicas del virus, que pueden ser importantes en la evolución (velocidad de replicación, tropismo, capacidad de inducción de sincitios y presencia de mutaciones) se escapan con la cuantificación de la carga viral.

La carga viral se expresa en logaritmo en base 10 (\log_{10}). Así, si un tratamiento produce una disminución de carga viral de 100 veces, es decir, del 99%, el resultado se expresa como una caída de 2 \log_{10} , considerándose significativa cualquier variación de la carga viral mayor de 0,5 \log_{10} , que es el mayor coeficiente de variación esperado por problemas de metodología y de fluctuaciones de la carga viral³.

RECOMENDACIONES. Los linfocitos CD4 y la carga viral son potentes predictores independientes de progresión y de respuesta al TAR, y por ello se deberían monitorizar periódicamente (*nivel B*).

Fármacos antirretrovirales en niños

El TAR habitualmente se basa en la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales. Se emplea la combinación de dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) o a un IP.

En la tabla 3 se muestran los fármacos disponibles en pediatría en nuestro país. En general, salvo en período neonatal, las dosis de los antirretrovirales son relativamente más elevadas que las de los adultos. En neonatos se requiere más información, sobre todo en prematuros.

En la adolescencia, la farmacocinética puede ser diferente a la del adulto. Es importante resaltar que la dosificación de los fármacos antirretrovirales viene determinada por el desarrollo puberal del niño. En los niños en estadios puberales precoces (estadios I y II de Tanner) se deben seguir los esquemas pediátricos, en los niños en es-

tadios V se deben seguir las indicaciones terapéuticas de los adultos y en los niños en estadios III y IV se pueden seguir cualquiera de las dos recomendaciones³.

ITIAN

El ITIAN con el que se tiene mayor experiencia clínica en niños es zidovudina (AZT). La actividad del ITIAN depende fundamentalmente de los niveles intracelulares alcanzados tras sucesivas fosforilaciones; por ello, las concentraciones plasmáticas no parecen tener tanta relevancia clínica. Aun con una vida media plasmática relativamente corta en adultos, algunos ITIAN están aprobados una vez al día y en niños existen estudios en curso en este sentido con lamivudina (3TC) y abacavir (ABC)²³. A excepción de zalcitabina (ddC), no aprobado en menores de 13 años, todos los ITIAN están aprobados y existen en preparación pediátrica en la actualidad.

El rango de dosis de didanosina (ddI) recomendado hasta ahora es muy amplio. Los últimos datos de farmacocinética recomiendan dosis de 120 mg/m²/día, 2 veces al día en mayores de 8 meses, y administrar dosis más bajas (100 mg/m²/día cada 12 h) en menores de 8 meses, debido a una menor eliminación renal del fármaco en este grupo de edad²⁴. Los nuevos preparados de ddI de cubierta entérica permiten su administración una vez al día incluso en niños pequeños, pues existen comprimidos de 125, 200, 250 y 400 mg que podrían emplearse en niños con una superficie corporal mayor de 0,5 m². La experiencia en pediatría aun es pequeña, aunque la larga vida media intracelular del fármaco permite una pauta de dosificación una vez al día con seguridad²⁵.

No hay una dosis recomendada de ABC en menores de 3 meses³. Al ser un fármaco con probable menor toxicidad mitocondrial, su uso es cada vez mayor, tanto en terapias de inicio como en terapias de simplificación, a pesar de las reacciones de hipersensibilidad descritas, que ocurren entre el 2 y el 5% de los niños^{3,26}. Es importante saber reconocer una reacción de hipersensibilidad, ya que puede comprometer la vida del paciente. La sintomatología consiste en la asociación de signos y síntomas inespecíficos entre los que se incluyen fiebre, exantema, mialgias, síntomas respiratorios o gastrointestinales. Ocurre precozmente (primeras 6 semanas), y requiere retirada del fármaco y no reintroducción³⁴.

En la actualidad, la estavudina (d4T) tiende a utilizarse menos, por su mayor asociación a lipodistrofia^{27,28}. Se ha sugerido que dosis algo más bajas podrían ser igual de eficaces y es posible que menos tóxicas. Sin embargo, no existe ningún estudio en el momento actual que avale esta sugerencia.

ITINN

De los ITINN, tanto nevirapina (NVP) como efavirenz (EFV) existen en solución, pero este último preparado no está disponible en España, siendo necesaria su solicitud por medicación de uso compasivo. Además, la biodisponibilidad de la solución es menor que la de los comprimidos, por lo cual la dosis de la solución es más elevada, siendo necesario consultar la equivalencia. Las dosis de nevirapina y efavirenz son relativamente más elevadas en los niños que en los adultos^{29,30}, pero se desconoce la dosis óptima de efavirenz en los primeros 3 años de vida, período en el que existe una gran variabilidad farmacocinética, y

TABLA 3. Fármacos antirretrovirales disponibles en niños en España (2004)

	Nombre comercial
Inhibidores de la transcriptasa inversa	
Análogos de los nucleósidos (ITIAN)	
Abacavir (ABC)	Ziagen®*
Didanosina (ddI)	Videx®
Emtricitabina (FTC)	Emtriva®**
Estavudina (d4T)	Zerit®**
Lamivudina (3TC)	EpiVir®**
Zidovudina (AZT, ZDV)	Retrovir®**
No análogos de los nucleósidos (ITINN)	
Efavirenz (EFV)	Sustiva®***
Nevirapina (NVP)	Viramune®
Inhibidores de la proteasa (IP)	
Amprenavir (AMP)	Agenerase®
Indinavir (IND)	Crixivan®
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra®**
Nelfinavir (NFV)	Viracept®**
Ritonavir (RIT)	Norvir®**
Saquinavir (SAQ)	Invirase®
Inhibidores de fusión	
Enfuvirtide (T-20)	Fuzeon®

*Fármacos con presentaciones pediátricas (solución o polvos dispersables) comercializadas.

**Presentación en solución sólo disponible por uso compasivo o ensayo clínico.

con frecuencia no se alcanzan concentraciones terapéuticas³.

Se han observado mejores resultados utilizando dosis altas de nevirapina (más de 300 mg/m²/día) que las recomendadas hasta ahora, siendo buena la tolerancia, por lo que se recomienda utilizar dosis altas en niños²⁹.

IP

Para obtener la máxima supresión de la replicación viral, es necesario mantener unos niveles adecuados de IP en valle, varias veces superiores a la concentración del fármaco que reduce en un 50% el crecimiento del virus en cultivo (IC50). Como consecuencia del escaso rango terapéutico de la mayoría de los IP, es primordial administrar dosis adecuadas, y quizá la monitorización de las concentraciones, puesto que en adultos se ha puesto de manifiesto una asociación clara en las concentraciones de algunos IP en el valle con la respuesta virológica³¹, lo cual también parece ocurrir en niños con algunos fármacos como nelfinavir³² y los ITINN^{29,30}.

Los IP aprobados en niños son nelfinavir, ritonavir, amprenavir y la asociación de lopinavir con dosis bajas de ritonavir (lopinavir/r), puesto que son los únicos disponibles en preparación pediátrica, con datos de farmacocinética. Las dosis de IP, en general, también son relativamente más elevadas que en adultos. La biodisponibilidad de nelfinavir es muy variable en niños, sobre todo en lactantes, y se ve muy alterada por el tipo de ingesta. Por ello, las concentraciones obtenidas de nelfinavir en el valle son con frecuencia impredecibles en niños pequeños³³, y de ahí que se requieran dosis mucho más altas en los 24 primeros meses de vida que en etapas posteriores. En menores de 6 meses, se han utilizado dosis de 75 mg/kg cada 12 h en el ensayo europeo PENTA 7³⁴. Aunque la dosis aprobada es de 30 mg/kg/dosis, 3 veces al día³, es habitualmente insu-

ficiente. Si se utiliza nelfinavir, 3 veces al día en menores de 2 años, se debería aumentar la dosis al menos a 50 mg/kg/dosis pues hasta la mitad de los niños pueden tener concentraciones en el valle por debajo de los considerados terapéuticos con la dosis estándar. Las dosis habitualmente empleada es de 55-60 mg/kg/dosis cada 12 h, ya que existe experiencia en niños que muestra que es igual de efectivo 2 veces al día²⁶. La dosis recomendada en adolescentes y adultos es de 1.250 mg cada 12 h, si bien en adolescentes se han utilizado dosis más elevadas que en adultos, de 1.500 mg/12 h, con buena tolerancia. En adultos se está investigando esta dosis³.

Todos los IP pueden ser potenciados con dosis bajas (*booster*) de ritonavir, menos el nelfinavir³⁵. El IP que ha demostrado beneficiarse más en este sentido es lopinavir³⁶. No hay datos de farmacocinética de lopinavir/r en menores de 6 meses, por lo que aún no se recomienda a esta edad³.

Las dosis bajas utilizadas con ritonavir como potenciador no conducen a selección de resistencias al mismo, ya que las concentraciones de ritonavir que se alcanzan nunca llegan a la zona de presión selectiva, con lo que no se desarrollan cepas mutantes³³.

Nuevos fármacos antirretrovirales (próxima utilización en pediatría)

Tenofovir (TNF, Viread®). Es un análogo nucleotídico de la transcriptasa inversa. A pesar de llevar varios años en el mercado, sólo está autorizado para mayores de 18 años y todavía es de uso compasivo en pediatría, ya que por el momento hay escasos datos de farmacocinética, eficacia y toxicidad en niños^{37,38}. Presenta mejor perfil lipídico que la mayoría de ITIAN³⁹, pero es fundamental vigilar su posible toxicidad ósea a medio y largo plazo³.

Emtricitabina (FTC, Emtriva®). Es un nuevo ITIAN con actividad contra el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), con vida media más larga que lamivudina, y puede administrarse una vez al día. No es eficaz cuando aparece la mutación 184, como ocurre con la lamivudina. Existe preparación en solución y hay datos en niños por encima de 3 meses^{40,41}. Recientemente se ha aprobado en nuestro país, tanto en comprimidos como en solución, aceptándose su indicación en mayores de 4 meses. También en adultos se ha aprobado una presentación en comprimidos con la asociación emtricitabina y tenofovir (Truvada®).

Atazanavir (Reyataz®)³. Es un nuevo IP aprobado por la EMEA en adultos, que se administra una vez al día. Parece que produce menos alteraciones en el metabolismo lipídico que otros IP⁴². No existe una solución disponible, y no está recomendado por el momento en niños por falta de datos.

Tipranavir (Trizal®)³. Es un IP de potencia similar a lopinavir, con posible menor toxicidad. Potenciado con ritonavir, parece que podría ser eficaz frente a cepas virales con más de 20 mutaciones a IP⁴³. Sólo está disponible en niños a través de ensayos clínicos, y en mayores de 13 años por uso compasivo.

Fosamprenavir (Telzir®)³. Es un IP, profármaco del amprenavir, aprobado en adultos. Hay ensayos pediátricos en curso en busca de dosis más óptima.

Enfuvirtide (T-20) (Fuzeon®)³. Es un fármaco perteneciente a una nueva familia de antirretrovirales, los inhibidores de fusión. Se administra mediante inyección subcutánea 2 veces al día. Está aprobado para niños mayores de 6 años, en quienes existen datos de farmacocinética, eficacia y seguridad⁴⁴.

Indicaciones en la práctica clínica de la determinación de resistencias a fármacos antirretrovirales

La utilidad clínica de las pruebas de resistencia en situaciones concretas ha sido constatada por diferentes estudios prospectivos realizados en población adulta⁴⁵⁻⁴⁷. Actualmente distintas sociedades internacionales han difundido recomendaciones de consenso para la aplicación de las pruebas de resistencia en la práctica asistencial^{3,48-50}. Las peculiaridades de la población pediátrica y la variabilidad geográfica del virus hacen necesaria una adaptación y actualización de estas recomendaciones de consenso para la práctica asistencial en nuestro país.

Para valorar la utilidad de un estudio de resistencias se consideran dos ámbitos sanitarios: el primero, el beneficio asistencial del paciente, y el segundo, el beneficio en salud pública debido a la optimización de la utilización de los antirretrovirales, que permite disminuir globalmente el desarrollo de variantes resistentes potencialmente transmisibles.

La resistencia del VIH al TAR es una de las principales causas de fallo terapéutico. La adecuada adherencia, interacciones medicamentosas, potencia de la droga, farmacocinética y posibilidad de resistencia preexistente o adquirida (por transmisión o por desarrollo debido a tratamientos anteriores) son factores que se asocian al desarrollo de resistencias y deben ser considerados para evaluar las indicaciones de los estudios de resistencia. Además, en el paciente pediátrico no son del todo extrapolables los datos de resistencias documentados en adultos. En los nuevos casos de infección en el recién nacido es frecuente la transmisión de cepas resistentes de sus madres previamente tratadas. Diferentes estudios demuestran que la prevalencia de variantes resistentes en los primeros meses de vida es elevada⁵¹.

Hay dos tipos de pruebas de resistencia, las genotípicas y las fenotípicas. Los ensayos genotípicos detectan mutaciones en el genoma del virus que confieren en mayor o menor grado resistencias. Se realizan aplicando técnicas de amplificación molecular siendo necesario una carga viral mínima de 1.000 copias/ml. La interpretación apropiada de estos estudios se desarrolla mediante algoritmos computarizados que requieren una actualización continuada. Las dos casas comerciales que disponen de ensayos genotípicos por secuenciación distribuyen sus propios algoritmos. En internet se puede acceder a excelentes bases de datos públicas para la interpretación de genotipo (<http://hiv-web.lanl.gov> o <http://hivdb.stanford.edu>) y listados de las mutaciones más relevantes asociadas a resistencia (www.iasusa.org/resistance.mutations). En la tabla 4 se muestra una lista de las mutaciones más comunes asociadas a resistencia a antirretrovirales.

Los ensayos fenotípicos determinan la concentración de fármaco que inhibe el crecimiento en cultivo del VIH. El

TABLA 4. Mutaciones comunes asociadas a resistencia

Mutaciones de resistencia	Antirretrovirales asociados a resistencia
ITIAN M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y, K219Q, K219E M184V Inserción 69 K65R Y115F L74V V75I	TAM: <i>Thymidine Associated Mutations</i> o mutaciones asociadas a timidina Alto nivel de resistencia a la mayoría de los ITIAN, excepto 3TC y FTC 3TC, FTC Se selecciona después de las TAM Alto nivel de resistencia a la mayoría de los ITIAN ABC, tenofovir ABC DdI D4T
ITINN K103N Y181C Y188C	EFV y NVP NVP y EFV
IP D30N, N88D, N88S L90M, G84V V82A, V82T, V82F I47V, I50V I84V, L10I, L10F, K20R, K20M, M36I, M46I, M46L, I54V, I54L, A71V, A71T	NFV y otros IP SQV y otros IP RTV, IDV y otros IP APV, LPV y otros IP Aumento secuencial de mutaciones acumuladas tras fracaso virológico Alto nivel de resistencia a la mayoría de los IP

Véanse abreviaturas en tabla 3.
Adaptada de Sharland et al⁴.

resultado se expresa como la concentración del fármaco que reduce en el 50% el crecimiento del virus en cultivo (IC₅₀). La principal ventaja del fenotipo es que informa del efecto de la suma de todas las mutaciones en la susceptibilidad del virus, pero los métodos fenotípicos clásicos son complejos, laboriosos, de elevado coste y están poco estandarizados. Actualmente hay pruebas comerciales basadas en la utilización de virus recombinantes que ofrecen mayor rapidez y estandarización.

Hay un tercer tipo de prueba de resistencia que predice el fenotipo a partir de los datos del genotipo. Este método es el “fenotipo virtual” y compara las mutaciones detectadas en la muestra del niño con una gran base de datos de muestras obtenidas por análisis de genotipado y fenotipado. No hay suficiente información para recomendar un tipo de prueba sobre otra y la decisión debe basarse en la disponibilidad real de las técnicas.

El seguimiento de un niño con infección por el VIH debe realizarse siempre con la misma técnica para evitar sesgos inherentes a las diferencias de las metodologías. En niños multitratados la aplicación de los dos tipos de técnicas (genotípicas y fenotípicas) podría añadir información complementaria para ayudar en la selección del nuevo tratamiento, aunque no existe consenso al respecto.

Indicaciones de las pruebas de resistencias en el paciente pediátrico

Distinguiremos diferentes situaciones ante el niño que no ha seguido previamente TAR según el tiempo de evolución a la infección.

Infeción aguda

Niños diagnosticados en los 12 primeros meses tras la transmisión vertical de la infección por el VIH. Existe consenso en la recomendación de realizar un ensayo de resistencias. Actualmente la mayoría de niños diagnosticados con infección aguda han estado expuestos a virus mater-

nos resistentes por tratamiento con antirretrovirales⁵¹. En el caso de la infección aguda el beneficio del estudio de resistencias es tanto para la asistencia individual del niño infectado, ya que en estos primeros meses es posible detectar la transmisión de variantes resistentes y adecuar la mejor pauta terapéutica, como en el ámbito de la salud pública. La vigilancia epidemiológica de las cepas transmisibles ofrecería información adicional sobre las diferencias en la transmisión de las variantes resistentes y de los regímenes terapéuticos en la embarazada con menor riesgo de transmisión.

Si por criterios clínicos, inmunológicos o virológicos se ha considerado el tratamiento precoz del niño, este no debe demorarse por la espera de los resultados de resistencia, sino que debe iniciarse empíricamente modificándose si fuera necesario tras la entrega del resultado.

Infeción establecida

La posibilidad de que las mutaciones transmitidas por la madre se detecten en niños infectados sin tratamiento antirretroviral disminuye con el tiempo transcurrido, ya que las cepas *wild-type* tienen una capacidad replicativa superior a las cepas con mutaciones. Las pruebas de resistencia tienen una sensibilidad limitada para detectar estas poblaciones minoritarias, por lo que la no detección no significa ausencia de resistencia. Este hecho crea controversia sobre la utilidad de los ensayos de resistencia en el sujeto no tratado previamente pasada la infección aguda.

Una aplicación adicional de la técnica de secuenciación de los genes relacionados con resistencia a los antirretrovirales y que apoyaría la realización de un estudio basal en el paciente no tratado previamente es su utilidad filogenética, que permitiría identificar el subtipo viral y los polimorfismos. Por esta información adicional podría ser recomendable realizar un estudio basal de resistencias en el niño no tratado previamente en quien se desconoce el subtipo, con independencia del tiempo de

evolución de la infección. La utilidad de la prueba sería tanto para la asistencia individual como para conocer globalmente los patrones específicos de resistencia en los distintos subtipos.

Paciente sin respuesta al tratamiento

Aunque en adultos hay suficiente información para recomendar la realización de un ensayo de resistencia cuando se constate fallo del tratamiento^{49,50}, en niños no está definitivamente establecido, tras el primer fracaso virológico, el beneficio aportado. En pediatría existe un ensayo europeo en curso en niños con fracaso virológico en el que se aleatorizan en dos brazos: uno con terapia guiada por una prueba de resistencias, y otro a ciegas (ensayo PENTA 8 o PERA)⁴.

Si se decide una interrupción del TAR, la prueba de resistencias se debe realizar antes de la retirada del tratamiento para evitar que con el consiguiente rebrote de carga viral y predominio del virus *wild-type* se impida la detección de mutaciones existentes, que no serían detectables. En un paciente que recibe TAR con fracaso virológico, la no detección de mutaciones obedece mayoritariamente a falta de cumplimiento. Si se detectan mutaciones, hay que ser cauto ante la interpretación del genotipo resistente para diseñar el nuevo régimen.

La interpretación de la prueba de resistencias se debe realizar sin olvidar la historia previa de TAR, y con participación de un experto en infección por el VIH. Ante el niño multitratado se debe revisar las pruebas de resistencia previas debido al "archivo" de mutaciones del virus y puede ser de utilidad realizar dos tipos de técnicas diferentes (genotipo y fenotipo).

Finalmente, la prevalencia de la transmisión de resistencias a las drogas antirretrovirales en una población determinada puede variar en función del tipo de prueba empleada (genotipo, fenotipo), de los valores de corte de los estudios fenotípicos, de las mutaciones utilizadas como indicadoras de resistencia en las pruebas genotípicas, de las características epidemiológicas de la población estudiada y de la disponibilidad y las estrategias de implementación del tratamiento antirretroviral en un área o región determinada.

RECOMENDACIONES. Este comité recomienda la realización de una prueba de resistencias genotípicas a todos los niños menores de 12 meses con infección de transmisión vertical si han sido expuestos a antirretrovirales, y a partir del segundo fracaso virológico (*nivel C*).

Se debería considerar su realización en todo niño no expuesto a antirretrovirales antes de iniciar el TAR, y tras el primer fracaso virológico (*nivel C*).

Monitorización de concentraciones de antirretrovirales

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales sería en principio ideal para la optimización del tratamiento en niños infectados por el VIH, así como para conocer la adherencia real a la terapia. Existen múltiples factores que pueden influir en las concentraciones plasmáticas, que incluyen edad, hábitos nutricionales, interacciones farmacológicas o variaciones in-

terindividuales. Su determinación no se encuentra al alcance de la mayoría de centros especializados en infección por el VIH.

Algunos estudios en adultos han mostrado la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos y la eficacia o el desarrollo de toxicidad relacionada con éstos. Las concentraciones plasmáticas excesivas se correlacionan bien con la toxicidad, lo que puede ayudar a corregir la dosificación e incluso podría ayudar a prevenirla. Por este motivo se ha sugerido que la monitorización de las concentraciones plasmáticas podría ser útil para aumentar su eficacia virológica o disminuir la toxicidad⁵², y debido a la mayor variabilidad farmacocinética en la edad pediátrica, el niño sería un candidato ideal para incluir la monitorización de concentraciones terapéuticas en la práctica clínica habitual, como se hace en algunos países europeos^{4,53}. No obstante, en la interpretación hay que ser cautos, debido al desconocimiento parcial de la farmacocinética, y a la escasez de datos de los valores diana en el niño⁴. Los valores de los ITIAN no se correlacionan con la actividad antiviral⁵³. Para ello sería necesaria la determinación de las concentraciones intracelulares de sus metabolitos trifosfatos, que sólo es posible realizar en laboratorios muy especializados. Debido a esto, la monitorización sólo estaría indicada para los ITINN y los IP⁵¹. De los diferentes parámetros farmacocinéticos, el área bajo la curva es el más útil, superando a los niveles pico y en valle, aunque es más complejo e invasivo⁵³. Sería de gran utilidad la determinación de niveles ante el fallo terapéutico, la existencia de toxicidad, y ante la posible presencia de interacciones medicamentosas⁴.

La utilidad de la determinación de concentraciones terapéuticas no se ha establecido definitivamente en adultos, y los resultados de diferentes estudios prospectivos han sido dispares⁵⁰. No obstante, se ha sugerido que existe una asociación entre concentraciones apropiadas y eficacia virológica, sobre todo para los ITINN e IP^{4,53}. En niños la información existente es muy limitada. En un subestudio del ensayo PENTA 5 se observó cómo las concentraciones plasmáticas bajas de nelfinavir se correlacionaban con fallo virológico³². Próximamente comenzará un estudio pediátrico europeo, en el que se pretende dar respuesta al valor de la determinación de valores plasmáticos de fármacos en la práctica clínica (PENTA 14). Los niños se van a aleatorizar a diferente grado de monitorización frente a no determinación de niveles⁴.

RECOMENDACIONES. Este comité considera que las situaciones clínicas en las que podría ser útil la monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales serían el niño con fracaso terapéutico, la existencia de posible toxicidad por alguno de los fármacos monitorizados y las posibles interacciones medicamentosas con repercusión clínica (*nivel C*).

Terapia de inicio en niños

Uso racional del tratamiento antirretroviral en niños

Los dos marcadores fundamentales en la progresión de la enfermedad, los valores de linfocitos CD4 y la carga vi-

ral, constituyen la base para predecir la respuesta inmunológica y virológica a la terapia^{7,15,21,22}.

La dificultad de conseguir cargas virales indetectables en niños⁵⁴, junto con la evidencia de toxicidad de los fármacos antirretrovirales⁶, han hecho que las indicaciones de inicio y cambio de terapia antirretroviral en niños, tanto nacionales², europeas⁴ como americanas³, sean hoy menos agresivas y actualmente se da más importancia a los marcadores inmunológicos, fundamentalmente al porcentaje de CD4, como indicadores de inicio y cambio del TAR⁴.

Premisas antes de iniciar el TAR en niños

1. El objetivo del TAR es mejorar la situación inmunológica, evitando así la progresión clínica. A pesar de no mantener máxima supresión viral, la mayoría de los niños tratados tienen una buena reconstitución inmunitaria, a expensas fundamentalmente de células vírgenes, lo que sugiere que el TAR se asocia a una mejor recuperación inmunológica⁵⁵.

2. El objetivo del TAR en niños debe ser disminuir al máximo la replicación viral, consiguiendo niveles de carga viral por debajo de los límites de detección y evitando así la selección de cepas resistentes a fármacos. En muchos niños, especialmente en aquellos con carga viral inicial elevada, esto es difícil de conseguir⁵⁶.

3. Existe la certeza de que la erradicación del virus no es posible con el TAR actual⁵⁷ y comenzamos a conocer mejor la toxicidad de los fármacos, por lo que debemos intentar un equilibrio entre no retrasar demasiado el inicio del TAR, para evitar el deterioro inmunológico, y minimizar los efectos secundarios a largo plazo.

4. Los niños menores de 12 meses presentan una situación de "primoinfección", y por lo tanto tienen la posibilidad de conseguir una respuesta óptima y prolongada con la terapia precoz, evitando el deterioro tónico y la afectación del sistema nervioso central (SNC)⁵⁸. Hasta que se pueda disponer de forma habitual en la práctica clínica de marcadores que identifiquen los niños con progresión lenta, los lactantes deberían ser candidatos a una terapia más precoz.

Momento de inicio del TAR

Las diferentes guías de TAR existentes²⁻⁴ proponen que el TAR se debe indicar basado en la edad y en el estadio clínico e inmunológico según la clasificación de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵⁹, como se expone en la tabla 5. La situación virológica también en algunos casos determinará el inicio terapéutico, pero no existe consenso en cuanto a puntos específicos de corte de carga viral en niños para inicio de terapia. Se diferencia la indicación de inicio de terapia según la edad de los niños (tabla 6), considerando a los niños menores de 12 meses un grupo de alto riesgo. A esta edad, la mayoría de los clínicos recomiendan iniciar el TAR por el elevado riesgo de progresión y encefalopatía, y la ausencia de buenos marcadores predictivos. No obstante, en casos seleccionados es posible no tratar y vigilar estrechamente. Los datos del metaanálisis muestran que el riesgo de progresión a sida en este grupo de edad asciende por encima del 10% cuando los CD4 disminuyen por debajo del 35%⁷. Por la misma razón se ha considerado una carga viral superior a 10⁶ copias/ml. Si tras consenso con la familia se decide no tratar y esperar en niños asintomáticos, con CD4 por encima del

35% y carga viral inferior a 10⁶ copias/ml, es necesario asegurar una monitorización clínica y analítica exhaustiva (cada 4-8 semanas)⁴.

A partir del primer año, se ha estimado un riesgo del 10% de progresión a sida en los 12 meses siguientes como indicación de terapia, y por ello se considera un porcentaje de CD4 < 15%, salvo en niños entre 1 y 3 años en que se considera el 20%, basado en los datos del metaanálisis. En mayores de un año la carga viral se ha considerado también un factor de riesgo de progresión, si bien menos robusto que el porcentaje de CD4, y por ello no se ha seleccionado un punto de carga viral a partir del cual exista una recomendación de iniciar la terapia, debiendo considerarse esta a partir de 250.000 copias/ml⁷. Por debajo de este nivel, en el niño asintomático o con pocos síntomas y CD4 elevados (> 20%) se podría diferir el TAR y vigilar estrechamente (tabla 6).

RECOMENDACIONES. Este comité considera que se debe iniciar o diferir el TAR basado en la práctica clínica, el porcentaje de CD4 y la carga viral (*nivel B*).

En menores de un año, la mayoría de expertos recomiendan iniciar el TAR, con independencia de la situación clínica, inmunológica y virológica (*nivel C*).

A partir del primer año está indicado el TAR en niños en categoría clínica C y CD4 menores del 15%, o menores del 20% para el grupo de niños entre 1 y 3 años (*nivel B*).

Se debe considerar iniciar el TAR en niños en clase B y/o carga viral elevada (> 250.000 copias/ml) (*nivel B*).

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

Combinaciones de fármacos en terapia de inicio

Los tratamientos combinados con dos fármacos antirretrovirales han demostrado ser superiores a las monoterapias⁶⁰, y las combinaciones con 2 ITIAN junto a 1 IP o a 1 ITINN, más potentes que las terapias dobles⁶¹. Las combinaciones ofrecen las siguientes ventajas respecto a la monoterapia: menor progresión de la enfermedad y mejoría de la supervivencia, supresión de la viremia mayor y más mantenida, y retraso en la selección de mutantes resistentes⁹⁻¹¹.

Todavía se dispone de pocos datos sobre seguridad y toxicidad a largo plazo de la utilización de fármacos antirretrovirales en menores, por lo que se debe asegurar el máximo beneficio del tratamiento iniciado, con el fin de no agotar las posibilidades terapéuticas disponibles, manteniendo un estrecho control del paciente que permita garantizar una correcta adherencia.

En la tabla 7 se muestran las diferentes combinaciones antirretrovirales, dando como preferentes aquellas con mayor nivel de evidencia.

Combinaciones de 2 ITIAN

En la tabla 8 se describen las combinaciones de ITIAN consideradas de elección y alternativas.

1. *AZT + ddI*. Es la combinación de 2 ITIAN de la que se dispone de mayor experiencia en niños, debido a que estos fueron los dos primeros antirretrovirales comercializados. Ofrece la ventaja de que están establecidas las dosis para

TABLA 5. Clasificación clínico-inmunológica de los niños menores de 13 años infectados por VIH (CDC, 1994)

Categorías clínicas/inmunológicas				
Clínicas	N: Asintomática	A: Síntomas leves	B: Síntomas moderados	C: Síntomas graves
Inmunológicas				
1: Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2: Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3: Inmunodepresión grave	N3	A3	B3	C3
Inmunológicas				
	< 12 meses	1-5 años	6-12 años	
1 CD4	> 1.500/ μ l, > 25%	> 1.000/ μ l, > 25%	> 500/ μ l, > 25%	
2 CD4	750-1.499/ μ l, 15-24%	500-999/ μ l, 15-24%	200-499/ μ l, 15-24%	
3 CD4	< 750/ μ l, < 15%	< 500/ μ l, < 15%	< 200/ μ l, < 15%	

Adaptada de CDC⁵⁹.**Clasificación clínica:**

Categoría N: asintomática. Niños que no presentan signos ni síntomas atribuibles al VIH o aquellos que manifiestan tan sólo una de las condiciones descritas en la categoría A.

Categoría A: síntomas leves. Niños que presentan dos o más de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C: linfadenopatías (> 0,5 cm en más de dos localizaciones, o 1 cm en una localización); hepatomegalia; esplenomegalia; dermatitis; parotiditis; infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media.

Categoría B: síntomas moderados. Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Se incluye la neumonía intersticial linfoidea, candidiasis oral, episodio único de infección bacteriana grave, miocardiopatía, nefropatía o alteraciones hematológicas persistentes durante más de 30 días, como anemia (Hb < 8 g/dl), neutropenia (< 1.000/ μ l), o trombocitopenia (< 100.000/ μ l).

Categoría C: síntomas graves. Niños que presentan alguna de las condiciones enumeradas en la definición de caso de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) de 1987, a excepción de la neumonía intersticial linfoidea:

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

los menores de 6 meses. Las presentaciones en solución de ambos fármacos permiten que puedan ajustarse al peso del niño, siendo su sabor y tolerancia adecuados. Ofrecen como inconveniente la toxicidad hematológica de zidovudina y la restricción con la alimentación de didanosina.

2. **AZT + 3TC.** Combinación que puede así mismo ser administrada en lactantes y cuya tolerancia es de las más altas. En hijos de madres que han recibido tratamiento antirretroviral durante el embarazo, deberá establecerse previamente la sensibilidad del aislado viral a estos fármacos (prueba de resistencias). En adolescentes permite la administración conjunta en un único comprimido, que puede facilitar la adherencia.

3. **AZT + ABC.** Combinación potente especialmente indicada en terapia de inicio de pacientes con encefalopatía asociada al VIH, debido que ambos fármacos consiguen concentraciones elevadas en LCR. Debido a la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad, es necesaria una monitorización estrecha tras el inicio de abacavir, y según las

guías americanas, este fármaco se utiliza más bien como segunda línea³. Ambos fármacos disponen de una solución oral de sabor aceptable.

4. **3TC + ddI.** Aunque la experiencia es extensa en adultos, existe mucha menos experiencia con esta combinación en niños, y por este motivo sería una combinación alternativa, aun cuando no hay contraindicaciones para que sea utilizada, y es atractiva por la posibilidad de administrarse en pautas una vez al día en niños mayores.

5. **3TC + ABC.** Los datos obtenidos del ensayo PENTA 5²⁶ determinaron que esta combinación fue superior a AZT + 3TC, o AZT + ABC, y por ello debe ser tenida en cuenta, y se incluye entre las combinaciones de primera elección en las guías europeas⁴, y en las recomendaciones actuales de adultos en nuestro país⁵⁰. No obstante, la posibilidad de reacción de hipersensibilidad de abacavir puede ser un problema para algunas familias no habituadas a la utilización de antirretrovirales. En adultos se ha aprobado recientemente un comprimido que combina ambos antirretrovirales.

TABLA 6. Recomendaciones de inicio de tratamiento antirretroviral

Niños menores de 12 meses*	
A)	La mayoría de los expertos tratan a todos los niños independientemente de situación clínica, inmunológica o virológica.
B)	Algunos expertos tratan sólo en las siguientes situaciones**:
	– En niños asintomáticos o con pocos síntomas (estadio N y A) si CD4 < 25-35% o carga viral plasmática > 1.000.000 copias/ml
	– En niños sintomáticos en estadio B o C
Niños mayores de 12 meses	
Recomendación: todos los expertos aconsejan comenzar siempre tratamiento en estadio clínico C o CD4 < 15%, o < 20% en menores de 3 años	
Consideración de inicio de TAR a los niños que están en categoría clínica B:	
	– La mayoría de expertos inician tratamiento independientemente de la situación clínica o inmunológica
	– Algunos expertos recomiendan diferir el tratamiento y monitorizar estrechamente, siempre que el niño tenga CD4 > 20% y CV < 250.000 copias/ml
Diferir. La mayoría de expertos aconsejan diferir el TAR y vigilancia estrecha si: situación clínica N o A y CD4 > 20% y CV < 250.000 copias/ml	

*Las opciones A) tratamiento seleccionado por la mayoría de expertos. Las opciones B) tratamiento seleccionado por algunos expertos.
 **En caso de decidir no tratar, se requiere monitorización clínica y analítica exhaustiva (cada 4-8 semanas).

6. **3TC + d4T.** Menos experiencia en ensayos clínicos en niños, aunque son fármacos bien tolerados. Ha sido una combinación utilizada como tratamiento de inicio y de rescate con buenos resultados. La mayor toxicidad mitocondrial de estavudina exige cautela^{4,27,28}.

7. **ddI + d4T.** Existe experiencia en lactantes de menos de 3 meses (PENTA 7)⁶², y también en niños mayores con situación estable⁶³. Es bien tolerada a corto plazo. Puede estar indicada en casos de madres con resistencias a zidovudina y lamivudina. Tiene como principal problema el hecho de asociarse a mayor toxicidad mitocondrial^{27,28}.

8. **AZT + ddC.** La zalcitabina no tiene presentación en solución, siendo este un inconveniente para su administración y ajuste de dosis en niños. Además debe ser administrado cada 8 h, y no está aprobado en menores de 13 años en nuestro país. En adultos ha demostrado ser menos eficaz que otras combinaciones y por este motivo debe considerarse sólo una alternativa³.

9. **ddI + FTC.** Cada vez es mayor la experiencia en adultos y niños con esta combinación en pautas una vez al día, incluso en niños pequeños, con elevada potencia y buen perfil de seguridad, por lo que debe considerarse una opción válida en terapia de inicio^{40,41}, aunque se requieren aun más datos en niños.

Están contraindicadas las siguientes asociaciones: AZT + d4T, y ddI + ddC, y no recomendadas las asociaciones de ddC + d4T y ddC + 3TC por su posible potenciación de toxicidad. Tampoco se recomienda la asociación 3TC + FTC por su mecanismo de acción, diana y perfil de resistencias similares.

En la terapia de inicio se dispone de mayor información en pacientes pediátricos con la asociación de 2 ITIAN + 1 IP. Existen datos de farmacocinética y farmacodinámica de

TABLA 7. Combinaciones en terapia antirretroviral de inicio en niños

Pautas	Combinaciones posibles
Pautas preferentes en niños menores de 12 meses	Combinación con IP: 2 ITIAN + 1 IP IP preferente: lopinavir/r o nelfinavir ^a Combinación con ITINN: 3 o 2 ITIAN + nevirapina ^b ITIAN preferentes: AZT + 3TC con/sin ABC ^c
Pautas preferentes en niños mayores de 12 meses	Combinación con IP: 2 ITIAN + 1 IP IP preferente: LPV/r o NFV ^d Combinación con ITINN: 2 ITIAN + EFV (> 3 años) o NVP ^b
Pautas alternativas	Combinación con 3 ITIAN incluyendo ABC ^e Combinación de 2 ITIAN con IP alternativo: RTV, AMP (> 4 años) o IND Combinación de IP y ITINN ^f : 1 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP Combinación una vez diaria ^g : EFV + 2 ITIAN

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

^aDosis de nelfinavir de 55 mg/kg/12 h en mayores de 6 meses y al menos 75 mg/kg/12 h en menores de 6 meses.

^bDosis preferente de nevirapina entre 300-400 mg/m²/día.

^cPueden ser otras combinaciones de ITIAN, según test de resistencias.

^dIP alternativos: ritonavir, indinavir y amprenavir (> 4 años).

^eCombinación no recomendada actualmente como terapia de inicio en adultos.

^fLa combinación más experimentada en pediatría es la que incluye nelfinavir con efavirenz (> 3 años) o con nevirapina (< 3 años), aunque conviene considerar el riesgo que conlleva combinar las tres líneas de fármacos en una terapia de inicio.

^gAunque existe menos experiencia en niños puede ser considerada como terapia de inicio en niños mayores de 3 años en algunas circunstancias. Entre los ITIAN en pautas una vez al día, existe más experiencia con didanosina (ddI) en cápsulas de liberación lenta. La emtricitabina (FTC), también tiene una vida media intracelular muy larga, aunque la experiencia pediátrica es todavía pequeña. También existe experiencia favorable en adultos con dosis única diaria de lamivudina y abacavir, por lo que se podría valorar su indicación en niños. El tenofovir es otro ITIAN que se administra en dosis única diaria y podría ser una opción alternativa en algunos casos, aunque la experiencia pediátrica actual es todavía insuficiente, no está disponible en solución y requiere uso compasivo. Véanse abreviaturas en tabla 3.

TABLA 8. Combinaciones de análogos de nucleósidos con más experiencia en pediatría

Primera elección

AZT + ddI
AZT + 3TC
ABC + AZT
ABC + 3TC

Alternativas

ABC + ddI
ddI + 3TC
d4T + 3TC
ddI + FTC
AZT + FTC
Abacavir + FTC

Circunstancias especiales

d4T + ddI (más riesgo de toxicidad mitocondrial)

Contraindicada

AZT + d4T
ddI + zalcitabina
No recomendadas las asociaciones de ddC + d4T y ddC + 3TC por su posible potenciación de toxicidad
No recomendada la asociación 3TC + FTC por mecanismo de acción similar

Véanse abreviaturas en tabla 3.

TABLA 9. Ventajas y desventajas de no análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa más comunes

	A favor	En contra
ITINN		
NVP	Formulación líquida No interacción con comidas	Resistencia con mutación única Toxicidad hepática y exantema frecuente
EFV	Administración una vez al día No interacción con comidas	Resistencia con mutación única Efectos adversos neuropsiquiátricos Exantema
IP		
LPV/r	Elevada concentración de la solución, pequeño volumen Alta barrera genética	Mal sabor de la solución Cápsulas de gran tamaño Alto contenido en alcohol
NFV	Bien tolerado, pocos efectos adversos Debe administrarse con comida	Diarrea común Preparado en polvo pegajoso, mal aceptado por niños pequeños Gran número de comprimidos Gran variabilidad en concentraciones plasmáticas
RTV	Elevada concentración de alcohol de la solución	Muy mal sabor Intolerancia gastrointestinal
AMP	Pocos efectos adversos	Sabor amargo de solución oral Alto contenido en vitamina E de solución oral Alta concentración de propiolen glicol de la solución Gran número de comprimidos y gran tamaño

Véanse abreviaturas en tabla 3.

algunos de los IP (nelfinavir, ritonavir) incluidos niños pequeños y va acumulándose experiencia de lopinavir/r en menores de 6 meses. Están en curso ensayos con los nuevos IP, fosamprenavir y tipranavir. Asimismo se dispone de datos en niños de 2-4 meses con la combinación de nevirapina + ddI + AZT, aun cuando este último régimen podría no ser suficientemente potente en algunos niños⁵⁸. Es posible que en este período, se requieran terapias más potentes, consistentes en 3 fármacos incluyendo lopinavir/r, o 4 fármacos con 2 ITIAN, nevirapina y nelfinavir⁵⁸ o pautas de ahorro de IP. En este sentido, en el primer año de vida la combinación de 3 ITIAN incluyendo abacavir con nevirapina ha mostrado resultados muy esperanzadores⁶⁴, si bien se requiere más experiencia, pues los datos son limitados y los resultados variables^{58,64}. En la decisión en el primer año de vida es fundamental la historia previa de exposición a antirretrovirales y una prueba de resistencias.

En la tabla 9 se describen algunas posibles ventajas y desventajas de los ITINN e IP más comunes. En la tabla 10 se describen algunas de las características fundamentales de los fármacos utilizados en pediatría.

Debido a los frecuentes efectos secundarios de los IP y teniendo en cuenta los problemas de cumplimiento que conllevan, también se incluye como primera opción de tratamiento en niños: efavirenz o nevirapina asociado a 2 ITIAN, aun cuando la experiencia es menor. No se dispone de datos que comparen en niños la efectividad de los ITINN con los IP, existiendo un ensayo en curso para responder a esta cuestión (PENPACTG 1)⁴. Ambos fármacos se emplean con éxito en terapias de inicio en niños^{29,65,66}.

No existe evidencia de cuál sería el ITINN de elección. En las recomendaciones americanas se considera de elección efavirenz en mayores de 3 años³, mientras que en las guías europeas⁴ o en las de adultos en España⁵⁰, ambos fármacos se consideran opciones igualmente válidas. En el ensayo 2 ITINN que compara directamente efavirenz con nevirapina no se detectaron diferencias en cuanto a eficacia, resultando nevirapina más hepatotóxica⁶⁷. En niños

no hay estudios comparativos, si bien un estudio abierto en Tailandia muestra que la efectividad de efavirenz es superior a la de la nevirapina en niños que pueden tragar comprimidos⁶⁶. La decisión debe individualizarse, teniendo en cuenta el perfil de toxicidad, adherencia y el hecho de que efavirenz sólo puede ser utilizado en mayores de 3 años capaces de tomar cápsulas.

Como alternativa hay regímenes más conservadores que incluyen 3 ITIAN o 2 ITIAN con otros IP como saquinavir, o amprenavir, de los que hay menor información en niños. Estos regímenes constituyen opciones de segunda línea debido a que la posibilidad de conseguir una inhibición completa de la replicación viral es muy inferior a las combinaciones que incluyen los IP de primera línea o ITINN.

RECOMENDACIONES. Este comité considera que se debe individualizar la terapia de inicio. En menores de un año estarían indicados 3 o 4 fármacos, siendo fundamental en la elección la historia previa de exposición a antirretrovirales (*nivel B*).

En mayores de un año se recomienda iniciar el TAR con 3 fármacos, o 2 ITIAN y 1 IP, o bien 2 ITIAN + 1 ITINN (*nivel B*).

Entre los ITIAN existen varias opciones válidas, incluyendo pautas una vez al día, si bien combinaciones con abacavir pueden ser más potentes. Entre los ITINN se considera de elección nevirapina en menores de 3 años, y efavirenz o nevirapina a partir de esta edad. Entre los IP se considera preferente lopinavir/r o nelfinavir (*nivel B*).

Terapia de continuación

Generalidades sobre las terapias de rescate

Antes de cambiar el TAR es necesario poner en la balanza los pros y contras del cambio, entre los que se incluye las opciones de terapia existentes y futuras, posible adherencia al nuevo régimen y toxicidad.

TABLA 10. Dosis y características de los fármacos antirretrovirales

Fármaco	Dosis	Toxicidad	Interacciones	Instrucciones especiales
ABC (Ziagen) <i>Presentación:</i> Jarabe: 20 mg/ml Comprimidos: 300 mg	<i>Niños > 3 meses:</i> 8 mg/kg cada 12 h o 16 mg/kg cada 24 h Máximo 600 mg al día <i>Dosis neonatal:</i> 4 mg/kg cada 12 h <i>Dosis en niños:</i> entre 1-3 meses en estudio 8 mg/kg cada 12 h	Entre el 2-4% de los niños pueden tener una reacción de hipersensibilidad: fiebre, malestar, exantema, síntomas gastrointestinales o respiratorios. Los síntomas aparecen en las 6 primeras semanas desde el inicio y desaparecen en 2 días	No se han documentado interacciones farmacocinéticas significativas Es posible que existan interacciones farmacodinámicas, documentadas con tenofovir	No se debe interrumpir sin consulta previa Si se decide interrumpir, no reintroducir
ddI (Videx®) <i>Presentación:</i> En pediatría más efectivo en solución oral (debe ser mezclado con antiácido): 10 mg/ml Comprimidos tamponados masticables 25, 50, 100, 150 y 200 mg Polvo tamponado para solución oral 100, 167 y 250 mg Cápsulas de liberación lenta (EC): 125, 200, 250 y 400 mg. Pueden administrarse una vez al día	<i>Dosis normal en niños:</i> en combinación con otros antirretrovirales: 90 mg/m ² <i>Dosis en niños:</i> 60 a 120 mg/m ² cada 12 h o 120-240 mg/m ² cada 24 h (Nota: pueden necesitar dosis mayores los pacientes con afectación del SNC) <i>Neonatos (< 90 días):</i> Basados en datos farmacocinéticos del PACTG 239: 50 mg/m ² /12 h <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> > 60 kg: 200 mg b.i.d. o 400 q.d. < 60 kg: 125 mg b.i.d. o 250 q.d.	<i>Más frecuentes:</i> diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos <i>Menos frecuentes (más graves):</i> neuropatía periférica, alteraciones electrolíticas, hiperuricemia <i>Infrecuentes:</i> pancreatitis (menos común en niños), aumento de transaminasas, despigmentación retiniana (asintomática, comunicado en pediatría)	Posible disminución de la absorción de ketoconazol, itraconazol, tetraciclina; administrada 2 h antes o después de ddI Disminución de absorción de ciprofloxacina (quelación por antiácido): administrado 2 h antes o 6 h después de ddI Ganciclovir puede incrementar los valores de ddI y predisponer a la toxicidad INV debe ser administrado al menos con 1 h de diferencia de ddI y con estómago vacío RTV y AMP deben ser administrados al menos con 2 h de diferencia de ddI La administración concomitante con tenofovir obliga a disminuir la dosis de ddI	La formulación de ddI contiene tampón o antiácidos La comida disminuye la absorción; su administración debe ser con estómago vacío (1 h antes o 2 h después de comer). La evaluación en niños de la administración en la comida está en estudio <i>Solución oral:</i> agitar bien, guardar en nevera: tiempo de conservación 30 días
FTC (Emtriva®) <i>Presentación:</i> Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas 200 mg La solución y cápsulas tiene distinta biodisponibilidad (200 mg cáps. = 240 mg Solución)	<i>Dosis en niños:</i> 6 mg/kg/24 h	<i>Más frecuentes:</i> intolerancia digestiva, cefalea, anemia, neutropenia <i>Menos frecuentes:</i> pancreatitis, hiperpigmentación de palmas y plantas, sobre todo en raza negra, exantema	No descritas por el momento	Puede ser administrada con comida
3TC (Epivir®) <i>Presentación:</i> Jarabe: 10 mg/ml Comprimidos: 150 mg	<i>Dosis en niños:</i> 4 mg/kg/12 h <i>Dosis neonatal (< 30 días):</i> 2 mg/kg/12 h <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> 150 mg/12 h o 300 mg/24 h	<i>Más frecuentes:</i> dolor de cabeza, fatiga, náuseas, diarrea, dolor abdominal, irritación de piel <i>Menos frecuentes (más grave):</i> pancreatitis (aparecen en niños con infección por el VIH avanzada en tratamiento con múltiples medicamentos); disminución de neutrófilos, incremento de transaminasas	TMP/SMX incremento de los niveles de 3TC en sangre (posiblemente por competir a nivel de la secreción tubular renal), con significado incierto	Puede ser administrada con comida <i>Solución oral:</i> guardar a temperatura ambiente Disminución de la dosis en pacientes con la función renal afectada

(Continúa)

TABLA 10. Dosis y características de los fármacos antirretrovirales (Continuación)

Fármaco	Dosis	Toxicidad	Interacciones	Instrucciones especiales
d4T (Zerit®) <i>Presentación:</i> Solución: 1 mg/ml Cápsulas: 15,20,30 y 40 mg	<i>Dosis en niños:</i> 1 mg/kg/12 h <i>Dosis neonatal:</i> en estudio en PACTG 332 <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> > 60 kg: 30-40 mg/12 h 30-60 kg: 30 mg/12 h	<i>Más frecuente:</i> cefalea, alteraciones GI, manchas cutáneas <i>Menos frecuentes (más graves):</i> neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica <i>Otras:</i> incremento de transaminasas	Los fármacos que disminuyen la función renal pueden disminuir el aclaramiento	Puede ser administrada con la ingesta Disminuir la dosis en pacientes con afectación renal <i>Solución oral:</i> agitar bien y guardar en nevera. Tiempo de conservación 30 días
ddC Hivid® <i>Presentación:</i> Jarabe: 0,1 mg/ml (en estudio) Comprimidos: 0,375 mg y 0,75 mg	<i>Dosis normal en niños:</i> 0,01 mg/kg/8 h <i>Niveles de dosis en niños:</i> 0,005 a 0,01 mg/kg cada 8 h <i>Dosis recién nacido:</i> desconocida <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> 0,75 mg cada 8 h	<i>Más frecuentes:</i> cefalea, malestar general <i>Menos frecuentes (más graves):</i> neuropatía periférica, pancreatitis, toxicidad hepática, manchas cutáneas, úlceras bucales y esofágicas, toxicidad hematológica	Cimetidina, anfotericina, foscarnet y aminoglicósidos pueden disminuir el aclaramiento renal de zalcitabina Disminución en la absorción de antiácidos El uso concomitante con DDI no es recomendable por el aumento de riesgo de neuropatía periférica La pentamidina i.v. aumenta el riesgo de pancreatitis	Administrar con el estómago vacío (1 h antes o 2 h después de comer) Disminuir la dosis en pacientes con afectación de la función renal
ZDV, AZT Retrovir® <i>Presentación:</i> Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas: 100 mg Tabletas: 300 mg Infusión i.v.: 10 mg/ml	<i>Dosis normal en niños:</i> oral: 160 mg/m ² cada 8 h o 4 mg/kg/12 h Intravenoso (infusión intermitente): 1-2 mg/kg/4 h Intravenoso (infusión continua): 20 mg/m ² /h <i>Niveles de dosis en niños:</i> de 90 a 180 mg/m ² cada 6-12 h <i>Dosis neonatal:</i> oral: 2 mg/kg/6 h Intravenoso: 1,5 mg/kg cada 6 h <i>Dosis en prematuros:</i> En estudio en PACTG 331: 1,5 mg/kg/12 h (i.v.) o 2 mg/kg/12 h (oral) con incremento posterior a misma dosis cada 8 h, a las 2 semanas en > 30 semanas de EG o a 4 semanas en < 30 semanas de EG <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> 300 mg cada 12 h	<i>Más frecuentes:</i> toxicidad hematológica, incluye granulocitopenia y anemia, dolor de cabeza <i>No frecuentes:</i> miopatía, miositis, toxicidad hepática		Puede ser administrado con la comida Bajar la dosis en pacientes con afectación renal grave Si aparece granulocitopenia o anemia puede ser necesario suspender la terapia Se indica la reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática importante Algunos grupos de trabajo usan dosis de 180 mg/m ² cada 12 h cuando prescriben combinaciones con otros antirretrovirales, pero los datos son limitados <i>Solución intravenosa:</i> conservación en nevera 24 h
Tenofovir Viread® <i>Presentaciones:</i> Comprimidos ovalados de 300 mg En estudio solución oral	<i>Dosis en niños:</i> en estudio dosis de 8 mg/kg/día en > 4 años <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> 300 mg una vez al día	<i>Más frecuente:</i> toxicidad gastrointestinal (habitualmente leve). Menos de 1% de adultos lo abandonan por estos efectos. Hipofosfatemia <i>No frecuentes:</i> síndrome de Fanconi, glucosuria, fosfatúria, hipercalciuria, aumento de creatinina. Potencial toxicidad ósea con alteración de mineralización	Aumento de concentración de ddI, por lo que se requiere disminución de dosis de ddI cuando se administran en misma pauta. Se debe administrar o 2 h antes o 1 h después de ddI	Debe administrarse con la comida Los comprimidos tienen forma de almendra. Por tanto su partición no asegura una distribución apropiada de dosis Es necesario disminuir la dosis en pacientes con afectación de la función renal, o cuando se administra con fármacos que disminuyen función renal o compiten por secreción tubular activa

(Continúa)

TABLA 10. Dosis y características de los fármacos antirretrovirales (Continuación)

Fármaco	Dosis	Toxicidad	Interacciones	Instrucciones especiales
NVP Viramune® <i>Presentación:</i> Suspensión: 10 mg/ml (en estudio) Tabletas: 200 mg	<i>Dosis en niños:</i> 150 a 200 mg/m ² cada 12 h <i>Nota:</i> terapia inicial con 150 mg/m ² diarios durante 14 días, con aumento posterior a cada 12 h** <i>Dosis recién nacido (hasta 3 meses):</i> en estudio en PACTG 356 <i>Dosis en PENTA</i> 2 mg/kg/24 h primeros 14 días, seguido de 4 mg/kg/cada 24 h hasta 2 meses. A partir de 2 meses dosis estándar <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> 200 mg cada 12 h	<i>Más frecuentes:</i> Exantema (10-20%) somnolencia, dolor de cabeza, diarrea, náuseas <i>Inusuales:</i> aumento de transaminasas, hepatitis	Antes de la administración, se examinarán las interacciones de la medicación prescritas al paciente La rifampicina y la rifabutina puede interaccionar con la nevirapina (tener precaución) La administración con los IP: disminuye las concentraciones de IND, SAQ y RTV Se desconoce si es necesario aumentar las dosis de los IP	Puede ser administrada con comida Puede ser administrada con ddi Para suspensión: debe ser agitada bien, guardar a temperatura ambiente
EFV Sustiva® <i>Presentaciones:</i> Cápsulas de 50, 100, 200 y 600 mg En estudio solución oral	<i>Dosis en niños:</i> edad superior a 3 años. No disponible en solución. Administrar una vez al día (noche) Niños entre 10 y 15 kg: 200 mg Niños 15-20 kg: 250 mg Niños 20-25 kg: 300 mg Peso 25-32,5 kg: 350 mg Peso 32,5-40 kg: 400 mg Peso > 40 kg: 600 mg <i>Dosis en adultos:</i> 600 mg/día	<i>Frecuentes:</i> exantema cutáneo, efectos sobre el SNC (somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, alteración de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia), elevación de las transaminasas Teratogénico en primates (evitar si embarazo)	Inductor-inhibidor de las enzimas 3 ^a 4 del citocromo P-450, la administración de fármacos concomitante puede verse aumentada o disminuida dependiendo de la vía enzimática específica implicada. No utilizar con antihistamínicos (astemizol o terfenadina), hipnóticos-sedantes (midazolam o triazolam), cisaprida o derivados cornezuelo. Precisan monitorización si se administra con warfarina, anticonceptivos orales, etinilestradiol Rifabutina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir los niveles de EFV. Efavirenz se une a las proteínas plasmáticas y puede tener interacciones farmacológicas con otros fármacos que se unan a ellas No administrar con claritromicina La administración con IP disminuye los niveles de SQQ e INV (30%) Aumenta niveles de RTV, no administrar concomitantemente. Aumenta los niveles de NFV que no precisa corrección	Puede tomarse con o sin alimentos. Su biodisponibilidad aumenta un 50% tras una comida rica en grasas. No administrar con comidas ricas en grasas Las cápsulas pueden abrirse, pero el fármaco tiene gusto a pimienta. Se recomienda administrar antes de acostarse, al menos durante las primeras semanas con el fin de minimizar los efectos sobre el SNC
APV Agenerase® <i>Presentación:</i> Suspensión: 10 mg/ml Cápsulas: 50 y 150 mg	Cápsulas: > 12 años y > 50 kg: 1.200 g/cada 12 h. > 12 años y < 50 kg: 20 mg/kg cada 12 h > 4 años: 20 mg/kg cada 12 h Máximo 2,4 g/día Con dosis baja de RTV: > 12 años y > 50 kg: Amprenavir 600 mg y h RTV 100-200 mg cada 12 h Solución oral Adultos y niños > 4 años: 17 mg/kg cada 8 h o 22,5 mg/kg cada 12 h Máximo 2,8 g/día	<i>Más frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea, parestesias orales, exantema <i>Raro:</i> exantema grave, incluyendo S. Steven-Johnson, diabetes, sangrado en hemofílicos	APV es metabolizado por el citocromo P-450 3A (CYP 3A) en el hígado y existen numerosas interacciones APV es sulfonamida, por lo que tiene una potencial toxicidad cruzada No administrar con rifampicina, disminuye la concentración de amprenavir en el 82% No interacción con rifabutina EFV disminuye la concentración de amprenavir un 39% Interacción importante con lopinavir con disminución de niveles de ambos	No establecida la dosis y seguridad en < 4 años La biodisponibilidad de la solución oral es un 14% menor de la de las cápsulas Alta concentración de alcohol y vitamina E de la solución oral

(Continúa)

TABLA 10. Dosis y características de los fármacos antirretrovirales (Continuación)

Fármaco	Dosis	Toxicidad	Interacciones	Instrucciones especiales
IND Crixivan® Presentación: Cápsulas: 200 mg y 400 mg	<i>Dosis en niños:</i> 350-500 mg/m ² /8 h <i>Dosis en neonatos:</i> desconocida. Puede presentar efectos secundarios de hiperbilirrubinemia, no debe darse a neonatos <i>Dosis adolescentes, adultos:</i> 800 mg cada 8 h	<i>Más frecuentes:</i> náuseas, abdominalgia, cefalea, hiperbilirrubinemia asintomática (10%), sabor metálico <i>Raro:</i> episodios espontáneos de sangrado en hemofílicos, hiperglucemia y diabetes	Citocromo P-450 responsable del metabolismo Múltiples interacciones No administrar con rifampicina porque los niveles de IND disminuyen enormemente El ketoconazol produce un incremento en las concentraciones de IND (dosis de adolescentes-adultos debe reducirse a 600 mg/8 h) La administración con nevirapina puede disminuir la concentración en suero de IND Administración con otros IP: RTV disminuye el metabolismo del IND y provoca el aumento de IND en grandes concentraciones	Administrar con el estómago vacío 1 h antes o 2 h después de la comida (puede tomarse con una comida ligera) Es necesaria una adecuada hidratación para minimizar el riesgo de nefrolitiasis Si se toma con ddi, tomar al menos con 1 h de diferencia y con el estómago vacío Disminuir la dosis en pacientes con cirrosis Las cápsulas tienden a humedecerse, por lo que deben ser conservadas en su bote original con desecante
Lopinavir/r Kaletra® Presentación: Cápsulas: 133,3 mg de lopinavir y 33,3 de ritonavir Solución oral: 1 ml: 80 mg de lopinavir y 20 mg ritonavir	<i>Dosis en niños:</i> 230 mg/m ² /cada 12 h de lopinavir (cápsulas) Coadministrado con EFV o NVP: 300 mg/m ² /cada 12 h de lopinavir (cápsulas) <i>Dosis adolescentes adultos:</i> 400 mg de lopinavir cada 12 h (3 cápsulas) Coadministrado con EFV o NVP: 533,3 mg de lopinavir cada 12 h (4 cápsulas)	<i>Más frecuentes:</i> náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, astenia <i>Menos frecuentes:</i> parestias periorales, aumento de transaminasas, aumento de colesterol y triglicéridos Sangrado en hemofílicos	El RTV es metabolizado totalmente en el hígado por el citocromo P-450 enzima 3A (CYP3A) Presenta múltiples interacciones Administración con otros IP: disminuye el metabolismo de IND y SAQ y como resultado se obtienen grandes concentraciones de estos fármacos. Interacción importante con AMP con disminución de niveles de ambos Los ITINN disminuyen niveles de LPV, por lo que requiere aumento de dosis	Desconocida la dosis por debajo de 6 meses La solución oral tiene alto contenido en alcohol y puede causar reacciones tipo disulfiram cuando se administra asociado a otros fármacos como metronidazol
NFV Viracept® Presentación: Suspensión oral: 50 mg o una cucharada rasa (200 mg o una cucharita de té rasa) Tabletas: 250 y 625 mg	<i>Dosis en niños:</i> 25 a 30 mg/kg/8 h o 55-60 mg/12 h <i>Dosis en neonatos:</i> en estudio PACTG 353: 10 mg/kg (Nota: no hay datos preliminares, en estudio) <i>Dosis adolescentes adultos:</i> 750 mg cada 8 h o 1.250 mg cada 12 h	<i>Más frecuentes:</i> diarrea, náuseas, vómitos y dolores de cabeza, más comunes en pacientes que reciben AZT <i>Menos frecuentes:</i> astenia, dolor abdominal, exantema <i>Raro:</i> Hiperglucemia y diabetes	El NFV es metabolizado en parte por el citocromo P-450 3A4 (CYP3A4). Interacciones múltiples (véase nota) Rifampicina disminuye significativamente la concentración de NFV. Rifabutina tiene menos interacciones y causa algunas disminuciones en la concentración de NFV	Administrar en la comida para que la absorción sea máxima <i>En solución oral:</i> puede ser mezclado con agua, leche, purés No mezclar con ninguna comida ácida o zumos porque resulta poco agradable al gusto No añadir agua a los botes de solución oral; tiene una cuchara especial con la medida de la dosis Las tabletas se disuelven en agua y produce una solución que puede ser mezclada con leche o leche chocolatada

(Continúa)

TABLA 10. Dosis y características de los fármacos antirretrovirales (Continuación)

Fármaco	Dosis	Toxicidad	Interacciones	Instrucciones especiales
RTV Norvir® Presentación: Solución oral: 80 mg/ml Cápsulas: 100 mg	<i>Dosis en niños:</i> 400 mg/m ² /12 h Si aparecen vómitos o náuseas bajar la dosis inicial a 250 mg/m ² /12 h y una vez tolerada, aumentar poco a poco hasta completar la dosis al menos en 5 días <i>Rango de dosis pediátrica:</i> 350 a 400 mg/m ² cada 12 h <i>Dosis neonatal:</i> En estudio PACTG 354 <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> 600 mg/12 h	<i>Más frecuente:</i> náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, anorexia <i>Menos frecuentes:</i> parestias periorales, aumento de transaminasas <i>Raro:</i> episodios de sangrado espontáneo en hemofílicos, pancreatitis, aumento de niveles de triglicéridos y colesterol, hiperglucemia y diabetes	El RTV es metabolizado totalmente en el hígado por el citocromo P-450 enzima 3A (CYP3A) Presenta múltiples interacciones Su administración con otros IP: disminuye el metabolismo de IND y SAQ y como resultado se obtienen grandes concentraciones de estos fármacos	La administración con comida aumenta la absorción Si se toma con ddi debe ser administrado al menos con 2,5 h de diferencia Las cápsulas deben ser guardadas en la nevera <i>Solución oral:</i> debe ser guardada en la nevera y en el bote original; puede ser guardada en una habitación a temperatura ambiente si se toma en menos de 30 días Para evitar las náuseas, la terapia debe de iniciarse con dosis pequeñas y una vez tolerada, ir aumentando la dosis hasta completarla en 5 días Técnicas para aumentar la tolerancia en niños: - Mezclar la solución oral con leche, leche chocolateada, vainilla o chocolate o helado - Disminuir el gusto, tomando antes de la medicación naranja helada, o zumos concentrados - Engañar al paladar tomando antes crema de cacao - Tomar inmediatamente después de una comida de sabor fuerte
SAQ Cápsulas de gelatina dura: Invirase® Cápsulas de gelatina blanda: Fortovase® Presentación: Cápsulas gelatinosas: 200 mg	<i>Dosis en niños:</i> desconocida <i>Dosis en neonatos:</i> desconocida <i>Dosis adolescentes y adultos:</i> Invirase: 600 mg/8 h Fortovase 1.200 mg/8 h o 1.600 mg cada 12 h Con dosis baja de RTV (100 mg/12 h) 1.000 mg cada 12 h	<i>Más frecuentes:</i> diarrea, molestias abdominales, dolor de cabeza y náuseas <i>Raro:</i> episodios de sangrado espontáneo en hemofílicos, hiperglucemia y diabetes	El SAQ es metabolizado por el citocromo P-450 3A (CYP 3A) en el hígado y existen numerosas interacciones Antes de la administración debe ser cuidadosamente examinado las posibles interacciones con la medicación previa del paciente No administrar con rifampicina, disminuye la concentración de SAQ en un 80% Rifabutina disminuye la concentración de SAQ en un 40% Neviparina disminuye la concentración de SAQ	Administrar durante las 2 h antes de la comida, aumenta su absorción La exposición al sol puede causar reacciones de fotosensibilidad y se recomienda cremas y ropas protectoras Cuando se administra con 100 mg de RTV como <i>boosting</i> , la dosis es igual (1.000 mg) para Fortovase e Invirase, pero este es de elección por ser mejor tolerado
Enfuvirtide (T-20) Fuzeon® Viales 90 mg:1ml	Dosis 2 mg/kg/12 h subcutáneo Dosis máxima 90 mg/12 h Peso (kg) Dosis mg (ml) 11-15,5 27 (0,3) 15,6-20,0 36 (0,4) 20,1-24,5 45 (0,5) 24,6-29,0 54 (0,6) 29,1-33,5 63 (0,7) 33,6-38,0 72 (0,8) 38,1-42,5 81 (0,9) > 42,6 90 (1,0)	<i>Más frecuentes:</i> nódulos subcutáneos, exantema evanescente, dolor, prurito, equimosis, en puntos de inyección <i>Raro:</i> aversión a pinchazos, aumento de neumonías bacterianas descritas en adultos, con relación incierta Reacción de hipersensibilidad, incluyendo reacción mediada por inmunocomplejos	No descritas	La inyección de 108 mg de enfuvirtide en polvo se reconstituye con 1,1 ml de agua destilada, y proporciona 90 mg en 1 ml Puede ser necesario esperar hasta 45 min hasta que se disuelva del todo Una vez reconstituida debe guardarse en nevera y utilizar en siguientes 24 h

Nota: los datos en niños son limitados y las dosis pueden cambiar al obtenerse más información sobre la farmacocinética de estos fármacos en niños. Los fármacos metabolizados por el enzima citocromo P-450 3A (CYP3A) del hígado tienen múltiples interacciones con los medicamentos, algunos de los cuales pueden ser tratamientos crónicos. Estas interacciones son contadas con más detalle en el apartado específico.
b.i.d.: 2 veces al día (*bis in diem*); q.d.: cada día (*quaque diem*); SNC: sistema nervioso central. Para el resto de abreviaturas véase tabla 3.

Dada la elevada capacidad de replicación y mutación genética del virus, es indefectible la selección de cepas resistentes a los fármacos utilizados en una pauta no completamente supresora a lo largo del tiempo. La rapidez y el grado de resistencias va a depender del tipo de fármaco y la magnitud de la supresión viral. Es habitual que se produzca una acumulación secuencial de resistencias genotípicas, que van paralelas a las fenotípicas. Estas cepas resistentes pueden tener una disminución de la capacidad replicativa y, por tanto, una menor virulencia⁶⁸, lo que explicaría en parte por qué se puede mantener elevado el recuento de CD4, a pesar del fracaso virológico.

Aunque, en teoría, cuanto antes se produzca el cambio mejor es la respuesta, se deben individualizar los riesgos y beneficios de un régimen más complejo y peor tolerado, frente al mantenimiento de una pauta a la cual se ha adaptado el paciente y, aunque no óptima, puede permitir continuar la monitorización en espera de estudios en curso, y de nuevos antirretrovirales mejor tolerados, más simples de administrar y más potentes.

No está claro el mejor momento del cambio cuando se produce un fracaso virológico. Si se decide un cambio terapéutico, debería sustituirse el mayor número de fármacos posible, con una terapia optimizada, para lo cual se aconseja un test de resistencias genotípicas, mientras se mantiene la terapia.

La elección del nuevo tratamiento debe basarse en un cuidadoso análisis de las causas del fallo terapéutico previo, y la historia de TAR. Si la causa del fallo radica en una pobre adherencia, en ausencia de resistencias demostrables, podría prescribirse el mismo régimen, siempre y cuando se analicen y resuelvan las causas de la mala adherencia, pudiendo optar por una pauta mejor tolerada y más fácil de cumplir.

El número de pacientes con fracasos múltiples va en aumento en pediatría. Alrededor de la tercera parte de los niños que reciben TAR en la cohorte de Madrid han fracasado previamente con al menos los dos primeros regímenes de TAR⁶⁹. En los ensayos iniciales de rescate en niños con experiencia previa en IP, los resultados virológicos han sido pobres, incluso con combinación de 2 IP⁷⁰. En la actualidad con las terapias disponibles, aun a pesar del fracaso virológico a las tres familias de fármacos, estos niños pueden responder a pautas con IP de mayor barrera genética en cerca de la mitad de los casos⁷¹.

El abordaje clínico del niño con múltiples fracasos es complejo, y requiere consulta en centro de referencia con experiencia²⁻⁴. En general:

1. Nunca se debería añadir un nuevo fármaco único a un régimen que falla, pues se anticipa el fracaso virológico y la anulación de la efectividad del fármaco introducido.
2. Es importante incluir al menos 2 fármacos nuevos para el paciente, para lo cual puede ser necesario esperar y cambiar sólo cuando exista un descenso de CD4 hasta niveles de riesgo. Una aproximación en la nueva combinación terapéutica tras un primer fracaso terapéutico podría ser la siguiente: en niños que fracasan a una terapia de inicio con 2 ITIAN y 1 ITINN, la opción más razonable sería un cambio a 2 ITIAN nuevos y 1 IP potenciado. En los niños que han fracasado a un régimen de 2 ITIAN y 1 IP se podría optar por una pauta de 2 ITIAN nuevos

y 1 ITINN, o preferiblemente a un régimen con triple terapia que incluya 1 ITIAN nuevo, 1 ITINN y 1 IP potenciado.

3. En el paciente en que han fallado las tres familias de fármacos, la situación es compleja. En alguna ocasión podría ser útil reciclar fármacos, algunos mejorados en su presentación y seguridad, como es el caso con didanosina en cápsulas de cubierta entérica, que aun puede mostrar actividad en el paciente pretratado⁷². Puede estar justificada la solicitud de fármacos aun escasamente evaluados en niños como tipranavir, activo frente a cepas con múltiples mutaciones de resistencia a IP. Puesto que es común una disminución de susceptibilidad con aumento de la IC₅₀, también puede plantearse un aumento de la dosis como se ha sugerido para lopinavir/ritonavir y existe alguna pequeña experiencia en pediatría⁷³. Una aproximación podría ser la combinación de 2 o 3 ITIAN nuevos o reciclados, si aún están disponibles y presentan actividad teórica, y 1 IP potenciado. Debe plantearse la asociación de nuevos fármacos como el inhibidor de fusión enfuvirtide, aprobado en mayores de 6 años, que tiene una gran potencia antirretroviral pero requiere administración subcutánea 2 veces al día^{44,74}.

4. Aunque son posibles combinaciones de cuatro o más fármacos (mega-TARGA), incluyendo asociación de varios IP, la adherencia puede ser difícil y existir importantes interacciones medicamentosas. En esta situación estaría indicada, si es posible, la monitorización de concentraciones terapéuticas^{4,31,75}.

5. Se desconoce el valor de la interrupción de la terapia y por cuánto tiempo antes de la introducción de la nueva pauta, pero esta práctica se ha asociado en adultos de un elevado riesgo de progresión⁷⁶ y, si se realiza, requiere monitorización muy estrecha.

Definición de fracaso terapéutico

Aunque la consideración de cambio terapéutico debería ser individualizada, en general se plantea un cambio de terapia cuando exista fracaso terapéutico, como se describe en la tabla 11. Se debe considerar un cambio de tratamiento cuando ocurre cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Evidencia de progresión de enfermedad, por parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos.
2. Toxicidad, intolerancia o mala adherencia al tratamiento actual.
3. Aparición de nuevos datos o tratamientos menos tóxicos y más eficaces que el actual.

Cambios basados en consideraciones clínicas

La aparición de algunos cuadros clínicos durante el TAR indican mal pronóstico y progresión de la enfermedad:

1. Afectación neurológica progresiva. Es de mal pronóstico y traduce progresión de la enfermedad. Está indicado un cambio de tratamiento que incluya fármacos que penetren en el SNC, entre los que destacan los ITINN, zidovudina, abacavir, lamivudina y estavudina³.
2. Detención del crecimiento con afectación de percentiles de peso y talla sin otra justificación.
3. Progresión de la enfermedad con cambio a categoría clínica C. Si el niño pasa de de categoría A a B, no siempre es preciso un cambio aunque si una estrecha vigilancia.

Cambios basados en consideraciones inmunológicas

El recuento de células CD4 y su porcentaje en la edad pediátrica son predictores de progresión de enfermedad y mortalidad⁷. Antes de considerar el cambio basado en patrones inmunológicos debe confirmarse al menos con otra determinación obtenida unas semanas después de la prueba inicial.

Un tratamiento antirretroviral potente y eficaz se traduce habitualmente en un aumento progresivo de los valores CD4. Por ello debe considerarse un cambio de tratamiento en las siguientes situaciones:

1. Progresión de categoría en la clasificación inmunológica.
2. Cambio importante en el percentil de los CD4, con descenso superior al 5% en 6 meses.
3. Disminución rápida e importante del número absoluto de CD4 (> 30% en menos de 6 meses)³.

Es necesario individualizar, considerando tanto la evolución global de los CD4 como la rapidez de descenso. Así, puede ser más importante una caída sustancial de CD4 en la misma categoría que un descenso mínimo con cambio de categoría.

Cambios basados en consideraciones virológicas

Hay que tener en cuenta que la carga viral en niños infectados por vía perinatal es más alta que en el adulto, la respuesta al tratamiento más lenta y se consigue menos veces la supresión total de la viremia que en el adulto, a pesar de combinaciones potentes. La respuesta virológica puede ser más tardía y no alcanzarse hasta pasados 6 o más meses³. No obstante, en una elevada proporción de niños no se va a alcanzar máxima supresión de la replicación viral o va a existir un rebrote de carga viral. Aunque existe un riesgo de acumulación secuencial de resistencias, en general el fracaso virológico no debe ser constituir una indicación absoluta de cambio, incluso con carga viral alta.

Es imprescindible identificar la causa del fracaso virológico y en ocasiones plantear un cambio, y es necesario individualizar y valorar el riesgo de pérdida de actividad y su grado de la pauta antirretroviral empleada.

Combinaciones de fármacos en niños previamente tratados

La elección de un nuevo tratamiento va a depender, entre otros factores, de la adherencia, de la historia de antirretrovirales, de la toxicidad previa, de la disponibilidad de nuevos fármacos, y de los resultados de las pruebas de resistencias.

Antes de realizar un cambio de tratamiento en el niño, es conveniente la realización de resistencias genotípicas y fenotípicas siempre que tenga una carga viral superior a 1.000 copias/ml. La detección de resistencias implica que ese fármaco probablemente no sea apropiado para suprimir la replicación viral; sin embargo, la ausencia de resistencias no asegura que sea útil, debido a que puede haber resistencias cruzadas con fármacos previamente usados.

En caso de decidirse un cambio terapéutico, se debe monitorizar la respuesta al mes del cambio, con una periodicidad posterior de al menos una vez cada 3 meses³.

TABLA 11. Consideración de cambio terapéutico

Constatación de fracaso terapéutico

Cambios basados en consideraciones clínicas
Aparición o progresión de afectación neurológica progresiva
Detención del crecimiento con afectación de percentiles peso/talla sin otra justificación
Progresión de la enfermedad con cambio a categoría clínica C

Cambios basados en consideraciones inmunológicas
Disminución de categoría en la clasificación inmunológica
Cambio importante en el percentil de los CD4, con caída superior al 5% en 6 meses
Disminución rápida e importante del número absoluto de CD4 (> 30% en menos de 6 meses)

Cambios basados en consideraciones virológicas
Per se no se considera indicación de cambio. Es necesario investigar la causa e individualizar

Toxicidad o intolerancia al tratamiento actual

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

RECOMENDACIONES. Este comité considera que el cambio de terapia debe ser individualizado, y basado habitualmente en una prueba de resistencias (*nivel C*).

En niños que no responden a una terapia de inicio con 2 ITIAN y 1 ITINN, la opción más razonable sería un cambio a 2 ITIAN nuevos y 1 IP potenciado. En los niños que no han respondido a un primer régimen de 2 ITIAN y 1 IP, se podría optar por una pauta de 2 ITIAN nuevos y 1 ITINN, o preferiblemente a un régimen con 1 ITIAN nuevo, 1 ITINN y 1 IP potenciado. En los pocos niños existentes que han sido tratados de inicio con 3 ITIAN, se podría optar por 2 ITIAN nuevos y 1 ITINN, o por 2 ITIAN y 1 IP. En el niño con múltiples fracasos, el rescate es complejo y requiere consulta con centro de referencia (*nivel C*).

Simplificación

Se entiende como simplificación del TAR el cambio de una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica completa de manera prolongada (habitualmente más de 6 meses) por otra que mantenga dicha supresión y que permita reducir la complejidad del régimen, mejorando la adherencia, la calidad de vida del paciente, y en ocasiones disminuyendo la toxicidad. El TAR se puede simplificar reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, todo lo cual se ha demostrado en adultos que mejora la adherencia⁷⁷, y disminuye el riesgo de abandonar la terapia⁷⁸.

Los estudios de sustitución de fármacos antirretrovirales se han basado fundamentalmente en las premisas de que exista un control de la replicación viral y de que los fármacos alternativos sean equipotentes en términos de supresión viral. Hasta la fecha, los protocolos de simplificación realizados en adultos han observado una discreta disminución de las alteraciones analíticas, con descenso en las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, si bien las alteraciones morfológicas no se han visto modificadas de una manera evidente, en particular la lipoatrofia. Mientras se continúa investigando en un conocimiento más profundo en la patogenia y consecuencias de las alteraciones metabólicas asociadas al TAR actual, es fundamental disminuir factores de riesgo cardiovascu-

lar para lo cual puede ser necesario simplificar el tratamiento.

Con objeto de disminuir el número de comprimidos y/o de dosis se han realizado numerosos estudios en adultos⁵⁰, y muy escasos en pediatría. En niños, efavirenz, didanosina, emtricitabina y tenofovir pueden administrarse una vez al día con seguridad, y probablemente en niños sin tratamiento antirretroviral previo, también lamivudina y nevirapina, como ya está aprobado en adultos, o abacavir²³. Recientemente se ha comunicado la experiencia preliminar del ACTG 1021, en el que se utiliza emtricitabina, didanosina, y efavirenz en una sola dosis diaria en niños no tratados previamente, combinación que podría ser una opción como mantenimiento en un niño que ha respondido a la terapia previa. En análisis de intención de tratar hasta el 87% de los niños alcanzaron carga viral menor de 400 copias/ml a las 24 semanas, proporción que fue del 74% considerando el umbral de 50 copias/ml⁴¹.

En niños se han comunicado tres estudios de simplificación, con sustitución del IP en dos de ellos por un ITINN, y en un tercero por abacavir, tras más de 6 meses con carga viral indetectable. En el único estudio publicado, realizado en 17 niños, se sustituye el IP por efavirenz⁷⁹, manteniendo carga viral indetectable a las 48 semanas 16 de ellos, documentándose un descenso moderado, aunque significativo, del colesterol total y de cociente aterogénico. En un estudio español en el que 7 niños cambiaron el IP por nevirapina, en seis se mantuvo la carga viral indetectable a las 48 semanas, apreciándose también un descenso moderado en la cifra de colesterol⁸⁰. En el único estudio comunicado con abacavir se han incluido 19 niños tratados con IP en su primera pauta de TAR, la mitad en el primer año de vida, sustituyéndose este por abacavir, manteniéndose la carga viral por debajo de 50 copias/ml en todos ellos, tras una mediana de seguimiento de 28 semanas, con descenso significativo de colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, facilitando la adherencia y con mejoría en la calidad de vida⁸¹.

RECOMENDACIONES. Este comité considera que la sustitución de un IP por un ITINN es segura y efectiva como terapia de simplificación en el niño con carga viral indetectable durante un período prolongado. También es posible un cambio a abacavir en casos muy seleccionados. Ambas opciones podrían asociarse a una mejoría en el perfil lipídico (*nivel C*).

Interacciones farmacocinéticas

Gran parte de los antirretrovirales, en especial los ITINN y los IP, tienen gran número de interacciones medicamentosas por su carácter inhibitor o inductor enzimático, que en ocasiones tiene relevancia clínica. Las interacciones farmacocinéticas más importantes se deben a la interacción de algunos antirretrovirales con el citocromo P-450, por lo que pueden actuar como inductores o inhibidores de sus isoenzimas principales. Se recomienda consultar una guía de posibles interacciones medicamentosas antes de prescribir un fármaco nuevo a un paciente en tratamiento antirretroviral. También se recomienda consulta cuando se combinan diferentes antirretrovirales por su posible interacción.

Se incluye una tabla específica (tabla 12) que debe complementarse con otras fuentes. Esta información está disponible on line en www.hiv-druginteractions.org.

Cumplimiento del TAR

El TAR supone un reto para el niño, su familia y los médicos que los atienden. La administración de varios fármacos más de una vez al día es a menudo problemática. La eficacia del TAR depende no sólo de las diferencias individuales en la absorción y el metabolismo de las medicaciones, sino sobre todo de su correcto cumplimiento⁸². Si este no se realiza de forma estricta, no se va a contener la replicación viral y, por tanto, aumentan de manera considerable las posibilidades de aparición de cepas resistentes⁸³, que no sólo anulan la eficacia de la medicación prescrita, sino que además pueden inutilizar otras alternativas terapéuticas por la existencia de resistencias cruzadas.

El correcto cumplimiento del TAR supone un desafío en el control adecuado de estos pacientes para evitar el fracaso terapéutico y la selección de resistencias⁸⁴.

Definición del cumplimiento terapéutico

Se define como cumplimiento terapéutico el seguimiento estricto del tratamiento prescrito. Muchos autores utilizan el término adherencia (traducción del término inglés *adherence*) intentando expresar unión con el tratamiento; sin embargo, lo importante para mantener su eficacia es el cumplimiento estricto del tratamiento, sin que ello excluya que el tratamiento sea explicado, comprendido y aceptado por parte de la familia y el niño para que sea adecuadamente cumplido.

El cumplimiento incorrecto puede producirse por omitir alguna toma de una o varias medicaciones, no respetar el horario recomendado, disminuir o aumentar las dosis prescritas, no ajustarse a las recomendaciones en relación con las comidas o realizar abandonos periódicos.

En la infección por VIH se requiere un cumplimiento terapéutico superior al 95%⁸⁵, para conseguir un adecuado y prolongado control de la replicación viral. En adultos se ha visto que el cumplimiento del TAR es con frecuencia incorrecto⁸⁶. En niños se ha estudiado menos este problema^{87,88}, si bien también se ha documentado que la mala adherencia es muy común, siendo la causa más frecuente de fracaso virológico en las series iniciales⁸⁹.

En algunas series pediátricas el cumplimiento adecuado se aproxima al 80%^{88,90}. En ensayos clínicos la adherencia suele ser mayor que en la práctica diaria que puede explicarse por la mayor preocupación de los padres o cuidadores sobre los niños y por el seguimiento individualizado que se realiza en este tipo de estudios⁹⁰.

Existen diferentes métodos para controlar el cumplimiento, ninguno de ellos con una fiabilidad del 100%⁹¹, por lo que, para conseguir mayor exactitud es preferible utilizar varios⁹². Se puede medir el cumplimiento por métodos directos y/o indirectos, entre los que se incluyen la determinación de niveles del fármaco⁹³, la entrevista estructurada o cuestionarios^{94,95}, la monitorización electrónica⁹⁶ y los registros de farmacia con recuento de la medicación⁹⁶. La estimación del equipo asistencial puede tener un amplio margen de error, sobrestimándose el grado de adherencia^{87,95}.

TABLA 12. Interacciones medicamentosas

	Contraindicaciones	No recomendado	Interacciones con antirretrovirales
ITIAN			
Emtricitabina (FTC) Emtriva®	No	3TC ddC	3TC FTC
Lamivudina (3TC) Epivir®	No	ddC FTC	FTC ddC
Zalcitabina (ddC) Hivid®	No	3TC FTC	3TC FTC
Zidovudina (ZDV, AZT) Retrovir®	No	d4T Ribavirina Rifampicina	LPV d4T
Didanosina (ddI) Videx®	No	No	ATV ATV + RTV DLV IDV LPV NFV RTV TDF
Tenofovir (TDF) Viread®	No	No	ATV LPV ddI
Estavudina (d4T) Zerit®	No	AZT	AZT
Abacavir (ABC) Ziagen®	No	No	LPV
ITINN			
Delavirdina (DLV) Rescriptor®	Alprazolam Astemizol Cisaprida Derivados ergotamínicos Midazolam Pimozida Triazolam Terfenadina	Carbamazepina Lovastatina Fenobarbital Fenitoína Rifabutina Rifampicina Simvastatina	APV ATV ddI EFV IDV LPV NFV RTV SQV
Efavirenz (EFV) Sustiva®	Astemizol Cisaprida Midazolam Terfenadina Triazolam	SQV SQV + APV	APV ATV DLV IDV LPV NVP RTV SQV SQV + APV
Nevirapina (NVP) Viramune®	Rifampicina	Ketoconazol	APV ATV EFV IDV LPV RTV SQV
Inhibidores de la fusión			
Enfuvirtide (ENF,T20) Fuzeon®	No	No	No
IP			
Amprenavir (APV) Agenerase®	Astemizol Cisaprida Diazepam Derivados ergotamínicos Flurazepam Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam En potenciación con RTV: Flecainida Propafenona	EFV + SQV Lovastatina Simvastatina Vitamina E	ATV + RTV DLV EFV EFV + SQV LPV NVP RTV NFV

(Continúa)

TABLA 12. Interacciones medicamentosas (Continuación)

	Contraindicaciones	No recomendado	Interacciones con antirretrovirales
Nelfinavir (NFV) Viracept®	Amiodarona Astemizol Cisaprida Derivados ergotamínicos Midazolam Pimozida Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Lovastatina Simvastatina	APV ATV + RTV DLV ddI IDV RTV SQV

Factores relacionados con el cumplimiento terapéutico

Los factores relacionados con el cumplimiento dependen del tratamiento, la familia y el equipo sanitario que atiende al niño.

Algunos factores que hipotéticamente podrían dificultar el cumplimiento como número de tratamientos previos, antirretrovirales recibidos, IP en el tratamiento, frecuencia de las tomas de medicación, cantidad de tabletas/día y antecedente de efectos secundarios a antirretrovirales no se han correlacionado negativamente en algunas series pediátricas⁸⁷. No obstante, la complejidad de la pauta de tratamiento, parece estar inversamente relacionada con el cumplimiento⁵⁰. En los niños incluidos en PACTG 377 en el que se comparaban pautas de cuatro fármacos con tres, y esquemas de nelfinavir 2 o 3 veces al día, se observó una tendencia a mejor adherencia con pautas más simples de 2 veces al día y triple terapia⁹⁷. En este estudio también se observó que el mal cumplimiento estaba asociado al mal sabor de algunos IP⁹⁷.

En los niños, a diferencia de los adultos, un factor importante es la edad, pudiendo ser menor el cumplimiento en menores de un año por el rechazo o la dificultad en administrar la medicación, como se ha visto en la profilaxis de la infección diseminada por MAC, en niños infectados por el VIH⁹⁸. En la adolescencia también puede haber dificultades con el cumplimiento del tratamiento, aun en niños buenos cumplidores previamente. Aunque es una población diferente a la nuestra, un estudio transversal reciente americano muestra que sólo el 28% de los adolescentes fueron completamente adherentes en el mes previo⁹⁹. En la experiencia del hospital de La Paz no se han encontrado diferencias significativas con respecto a la edad probablemente por el escaso número de pacientes con menos de un año y mayores de 13, en los adolescentes analizados, el cumplimiento fue sólo del 50%⁸⁸.

Estrategias para mejorar el cumplimiento

La evaluación de la adherencia debe formar parte de la rutina de seguimiento del niño infectado, y en ella debe colaborar todo el equipo multidisciplinario. Deben ponerse todos los medios y un equipo multidisciplinar (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogo, etc.) para ayudar a la familia y/o cuidadores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen control de los pacientes. La familia y el niño, cuando sea posible, deberán participar en la decisión del tratamiento (cuándo y cómo), debido a que el seguimiento y cumplimiento del mismo determinan su eficacia.

TABLA 13. Posibles estrategias para mejorar la adherencia

Tratamiento
Formulaciones galénicas adecuadas
Elegir el menor número de dosis
Adaptar la toma al horario del niño
Anticiparse a los efectos adversos
Evitar interacciones farmacológicas
Familia
Conocer la estructura familiar
Nivel cultural
Situación psicológica
Recursos económicos
Información respecto al VIH: ¿cuándo, quién y cómo?
Experiencia con antirretrovirales
Síntomas de alerta por la medicación en el niño
Equipo asistencial
Atención personalizada
Confidencialidad
Accesible
Experto
Evaluar problemas individuales
Prescripción escrita
Monitorizar el cumplimiento
Informar de la evolución por parte del equipo asistencial

Es necesario tener una información detallada de la dispensación y de la entrega de medicación, y los registros de farmacia deberían ser incluidos en la historia del paciente. Si es posible en casos seleccionados, se debería supervisar la toma de medicación con los miembros de la familia o grupos de apoyo social. En la tabla 13 se describen algunas posibles estrategias para mejorar el cumplimiento.

Efectos secundarios y alteraciones metabólicas

Efectos secundarios

El TAR puede producir en los niños las mismas alteraciones metabólicas descritas en los adultos: redistribución de la grasa corporal o síndrome de lipodistrofia, hiperlipemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, defecto de mineralización ósea, hiperlactatemia y acidosis láctica^{6,100-103}. Es difícil atribuir a cada fármaco cada una de las implicaciones en las alteraciones metabólicas, pero podría resumirse de la siguiente manera^{104,105}:

1. ITIAN: principales responsables de la atrofia grasa periférica y de la toxicidad mitocondrial.
2. ITINN: responsables del aumento de lípidos, sobre todo colesterol, aunque en menor grado que los IP.

3. IP: principales responsables de la hipertrofia grasa central, aumento de colesterol, LDL y triglicéridos, y de la resistencia periférica a la insulina.

4. IP + ITIAN: acción sinérgica en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia^{27,28,106}.

5. El TAR es un factor de riesgo asociado a la disminución de mineralización ósea^{6,107}.

Otros factores que se han implicado en las alteraciones metabólicas no relacionados con el TAR son: el propio VIH, estadio clínico o inmunológico de la enfermedad, la edad del paciente y el estadio de maduración sexual, hipertrofia central previa e hiperinsulinismo secundario a déficit de hormona del crecimiento (GH)^{6,108}.

Uno de los efectos más temibles a largo plazo, consecuencia de estas alteraciones metabólicas en los niños tratados con TAR, será el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en la edad adulta¹⁰⁹.

Tratamiento de la lipodistrofia y las alteraciones metabólicas

1. Se debería escoger una combinación de bajo riesgo en cuanto al desarrollo de alteraciones metabólicas, al iniciar o cambiar el TAR. En este sentido se deberían tener en cuenta las siguientes consideraciones:

a) Los IP producen un mayor aumento de los lípidos que los ITINN y estos más que los ITIAN¹⁰⁸.

b) Posiblemente nelfinavir sea el IP disponible en niños con menor efecto sobre los lípidos¹¹⁰.

c) Los ITINN y abacavir tienen un efecto sobre el colesterol no muy diferente.

d) Algunos ITIAN, como estavudina y posiblemente didanosina, se han asociado con lipoatrofia y toxicidad mitocondrial, y si existen otros ITIAN disponibles se debería evitar su asociación^{27,28,50}.

e) En cuanto a la asociación de 2 ITIAN, se deben escoger los de menor riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas¹⁰⁸.

2. Se deben evitar factores de riesgo vascular como la obesidad con la elaboración de menús más saludables aumentando el consumo de alimentos pobres en colesterol y con un aporte de grasas en la dieta más racional^{111,112}. En la tabla 14 se reflejan las necesidades calóricas y el aporte de grasa recomendado en niños, y cuando existe riesgo cardiovascular. Es importante evitar el sedentarismo fomentando el ejercicio físico controlado y diario, más un mínimo de 30 min de ejercicio vigoroso 3 veces a la semana. Son más recomendables ejercicios aeróbicos¹¹³. Asimismo, es necesario mantener un aporte adecuado de vitamina D y de calcio, que asegure una correcta mineralización ósea.

3. Cambio de TAR a un régimen que disminuya las alteraciones metabólicas. Cada una de las siguientes estrategias debe plantearse con suma cautela o bien basándose en datos con evidencia científica o en el contexto de ensayos clínicos. Entre las posibles medidas a seguir se incluye:

a) Cambio del IP por nevirapina o efavirenz, o cambio de IP por abacavir, como se describe en el apartado de simplificación.

b) Retirada de estavudina por su mayor riesgo de lipoatrofia y toxicidad mitocondrial, con sustitución por otros fármacos con menor toxicidad mitocondrial como abacavir¹¹⁴. En adultos con lipodistrofia moderada-grave, la sustitución de estavudina por abacavir se ha asociado con un aumento significativo de la grasa subcutánea medida por densitometría por rayos X (DEXA) de modo sostenido a los 2 años del cambio, a pesar de persistir los signos clínicos de lipodistrofia¹¹⁵. Estos datos sugieren que es posible revertir, al menos parcialmente, la pérdida de grasa subcutánea.

c) Sustitución por nuevos fármacos, que producen menos alteraciones lipídicas, como los IP: atazanavir y posiblemente tipranavir, así como el análogo de nucleótido tenofovir^{38,42,43,116}.

d) Interrupción programada del TAR. En niños no recomendada, aunque puede plantearse en casos muy seleccionados, siendo la experiencia en pediatría muy escasa. En la actualidad hay un estudio europeo en curso, como PENTA 11, en el que se pretende valorar la seguridad de la retirada de la medicación a niños estables con carga viral indetectable, y el impacto en la evolución de las alteraciones metabólicas asociadas⁴. En adultos se ha documentado beneficio lipídico, aunque hay que sopesar el riesgo inmunológico/viológico asociado¹¹⁷. En adultos no existe evidencia de que la retirada de la medicación se acompañe de mejoría en los síndromes de redistribución grasa, al menos a corto plazo¹¹⁷.

e) Otras opciones terapéuticas, como el empleo de GH está en investigación, con resultados prometedores en adultos¹¹⁸.

Actitud frente a la acidosis láctica y toxicidad mitocondrial en niños

La acidosis láctica y toxicidad mitocondrial son poco frecuentes pero existen casos muy graves documentados en niños que obligan a retirar la medicación^{119,120}. En la actualidad la tendencia es no hacer determinaciones de áci-

TABLA 14. Recomendaciones de ingesta de grasa en la dieta en niños infectados por el VIH

Grasas	Habitual	Recomendado en riesgo de hipercolesterolemia
Totales	35-36%	No más 30%
AG saturadas	14% cal	< 10% de cal
AG monoinsaturados	13-14% cal	10-15% cal
AG poliinsaturados	6% cal	> 10% cal

Aplicación en niños de las recomendaciones de ingesta de calorías y grasas en la dieta

Edad	Cal	Cal/grasa	g/grasa/día
7-10			
Varón	2.000	600	67
Mujer	2.000	600	67
11-14			
Varón	2.500	750	83
Mujer	2.200	660	73
15-18			
Varón	3.000	900	100
Mujer	2.200	900	73

Tomada de American Diet Association. Nutrition support for children with HIV/AIDS. J Am Diet Ass. 1997;97:473-4.

do láctico de rutina¹⁰⁸. Si existe sospecha clínica o las transaminasas están elevadas, y se confirma un ácido láctico superior a 2 mmol/l, deberán realizarse determinaciones seriadas, y si persiste la sintomatología o el ácido láctico superior a 5 mmol/l se aconseja retirar los antirretrovirales, fundamentalmente los ITIAN. El cuadro suele revertir en 3 meses o más de la retirada de fármacos, y posteriormente puede reintroducirse el tratamiento, a ser posible sin ITIAN, sobre todo los de mayor potencial toxicidad mitocondrial¹⁰⁸. En el momento agudo se han empleado vitaminas y coenzimas que han podido tener su utilidad, pero su uso no está estandarizado.

Actitud frente a las alteraciones óseas en niños

La osteonecrosis, fundamentalmente de cadera, se ha comunicado en adultos infectados por el VIH con una frecuencia más elevada que en la población general¹²¹, y en niños hay datos epidemiológicos que sugieren que también podría ser 9 veces más común que en la población general¹²². Al igual que en adultos, no hay datos que apoyen que el TAR sea un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la necrosis avascular. En su patogenia más bien estarían implicados otros factores como lipodistrofia e hiperlipemia que el propio TAR¹⁰⁸.

Por otro lado, tanto en adultos como niños existe una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis^{123,124}. Aunque la propia infección por el VIH puede tener un papel en la pérdida de masa ósea tanto en adultos¹²⁵ como niños, existe una asociación entre la duración del TAR con la pérdida de mineralización ósea¹⁰⁷. No existen guías ni normas de tratamiento para esta entidad. La administración de vitamina D y calcio no son suficientes para revertir la osteoporosis¹²⁶, aunque algunos estudios en adultos demuestran que la asociación de calcio, vitamina D y bifosfonatos (alendronato y pamidronato) podrían ser útiles en algunos casos¹²⁷. Otras posibilidades terapéuticas como la terapia con oxandrolona o GH no se han acompañado de la mejoría esperada, pero continúan en investigación¹⁰⁸.

RECOMENDACIONES. La evidencia científica de la actitud a seguir ante la toxicidad del TAR es escasa no superando el nivel C.

Profilaxis postexposición

El pinchazo accidental con jeringa abandonada, supuestamente utilizada por un heroinómano es una situación que genera gran ansiedad en las familias. Las infecciones potencialmente transmisibles por esta vía incluyen el virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), el VIH y el tétanos. Se calcula que en la población española usuaria de drogas por vía parenteral, la prevalencia de infección por VIH es del 50%, por VHB del 10% y por VHC del 70%¹²⁸. Este apartado se limita a la actitud a tomar en relación con la infección VIH.

La infección por VIH tras abuso sexual en niños está bien documentada¹²⁹, por lo cual en este apartado se describen los factores de riesgo asociados a esta situación y las posibilidades de profilaxis postexposición (PPE). Al igual que en el caso anterior las infecciones potencialmente transmisibles por esta vía incluyen otras infecciones de transmisión sexual, que no serán tratadas en este apartado.

Factores de riesgo de transmisión del VIH asociados al material contaminado

El riesgo de transmisión de VIH varía en función del fluido corporal con el que se tiene contacto, con el volumen del mismo y con la concentración de virus existente, directamente relacionado con la situación del enfermo VIH contagiante. El mayor riesgo de transmisión se establece con el contacto con sangre, seguido de semen y secreciones vaginales. El contacto con saliva, orina, heces y vómitos es muy poco probable que sea fuente de transmisión del VIH.

El VIH es lábil y al contacto con el aire pierde su capacidad infectiva. El mayor riesgo ocurre en las primeras 4 h del uso de la jeringa y hasta el 50% de su capacidad habrá desaparecido en 72 h en jeringas empleadas para extraer sangre de pacientes infectados por VIH¹³⁰. No se han documentado casos de adquisición de infección por VIH por contactos con jeringas abandonadas (sí en contactos profesionales).

Con respecto a la transmisión sexual, las diferentes prácticas sexuales tienen distintos niveles de riesgo. El riesgo de infección en el contexto de un solo contacto sexual parece mayor en niños pequeños que en adultos y suponen también un alto riesgo para los adolescentes que podrían verse sometidos a encuentros repetidos¹³¹.

La transmisión de VIH por mordedura humana, aunque se ha descrito¹³², es muy poco probable, ya que la saliva inhibe la infectividad del VIH, que por otro lado se aísla raramente en este fluido¹³¹. No obstante, el riesgo es mayor si la saliva está contaminada con sangre.

Eficacia de la profilaxis postexposición

Modelos animales han demostrado que PPE es más efectiva dentro de las primeras 24-36 h del contagio y no tiene beneficios si se instaura pasadas 72 h del contacto^{133,134}. La duración de la PPE que se ha mostrado más eficaz en animales es de 28 días¹³⁵.

No existe evidencia de que la PPE evite la transmisión del VIH en contactos no ocupacionales. Por ello, hay que valorar cuidadosamente las indicaciones de PPE, ya que este tratamiento no está exento de efectos secundarios que pueden ser incluso letales, como se ha descrito con nevirapina en combinación¹³⁶. Debe realizarse una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios en cada caso y discutirse con los padres antes de iniciarla, tomando una decisión conjunta.

Protocolo de actuación

La atención de urgencias de estos pacientes y el seguimiento posterior debe realizarse en un centro que disponga de personal preparado, de medios de laboratorio adecuados y que pueda dispensar tratamiento antirretroviral. La actitud terapéutica se basa fundamentalmente en las recomendaciones dadas por la American Academy of Pediatrics¹³¹, y por el Grupo de Consenso Español sobre Profilaxis Postexposición no ocupacional al VIH¹³⁵.

Se debe hacer una valoración individual del riesgo de transmisión del VIH. Se han establecido tres niveles de riesgo, definidos por la vía o tipo de exposición, estado serológico de la fuente si es conocido, práctica de riesgo y factores de riesgo añadidos. Estos niveles se describen como *riesgo apreciable*, en cuyo caso la profilaxis está recomendada; *moderado riesgo*, donde la profilaxis se puede considerar y *bajo riesgo*, en cuyo caso la profilaxis se debe

desaconsejar. En todos los casos se hará un seguimiento del paciente expuesto.

Se deben aplicar medidas locales, que incluyen lavado de la herida con agua y jabón y aplicar solución desinfectante y evitando soluciones irritantes. En la figura 1 se recoge un protocolo de actuación para prevención de la exposición por vía parenteral y por vía sexual, respectivamente.

Pautas recomendadas en la profilaxis postexposición al VIH

Siempre que se recomienda iniciar la PPE se deberán administrar las dosis diarias adecuadas, durante 4 semanas 2 ITIAN en caso de riesgo bajo o moderado y añadir 1 IP en caso de riesgo elevado. Es importante recordar que la profilaxis debe iniciarse idealmente a las 6 h del contacto y nunca después de las 72 h¹³¹. Uno de los ITIAN debería ser zidovudina puesto que es el único que ha demostrado su eficacia en un estudio de casos y controles¹³⁷. La pauta más habitual es la combinación de zidovudina, lamivudina y nelfinavir. En caso de que exista evidencia de resistencia a zidovudina en la fuente, se podría optar por un ITIAN alternativo.

Seguimiento de los pacientes

En la primera visita en urgencias, se debe recabar, si existe, toda la información de la persona fuente. Es necesario realizar una analítica basal, que incluya perfil hepático, y a VIH, VHB y VHC. Es importante hacer una valoración del estado de vacunación de VHB y considerar la administración de gammaglobulina anti-VHB. En la exposición por vía parenteral, es necesario además confirmar el adecuado estado vacunal antitetanos, y vacunar si

fuere necesario. En exposición por vía sexual además se debería realizar una adecuada evaluación de otras posibles enfermedades de transmisión sexual, y efectuar una consulta ginecológica, valorando la determinación de prueba de embarazo. En cualquier caso, se debe remitir a la unidad de seguimiento hospitalaria correspondiente. Se recomienda hacer controles periódicos en los 6 primeros meses de serología a VIH, VHB y VHC, así como analítica general en el primer mes en caso de haberse decidido realizar profilaxis con antirretrovirales. Debe valorarse el posible riesgo de embarazo y repetir la prueba.

Todas las exposiciones de riesgo de transmisión de VIH deben ser notificadas al servicio de medicina preventiva del centro. Sería deseable también notificarlo al registro europeo prospectivo de personas expuestas al VIH fuera del medio sanitario (proyecto 2000/SID/108 Comisión Europea DG SANCO F4) a través del GESIDA (Plan nacional sobre el Sida y Grupo de estudio de Sida).

RECOMENDACIONES. No hay ningún dato en el niño de la eficacia de la profilaxis postexposición y los datos disponibles proceden de adultos (*nivel C*).

Coinfección por VIH, VHC y VHB

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

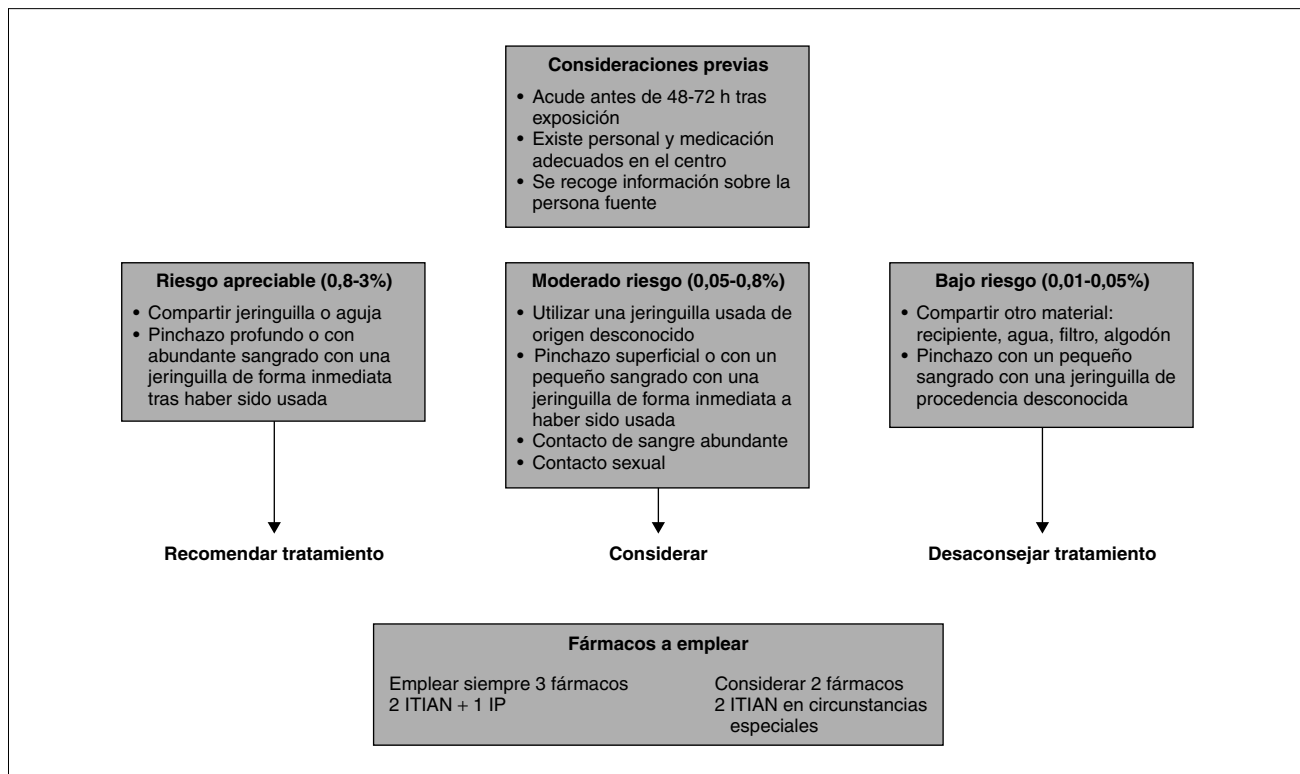


Figura 1. Actitud a seguir tras exposición de riesgo de VIH.

Coinfección por VIH y VHC

La tasa de transmisión vertical del VHC en madres coinfectadas por VIH/VHC se sitúa entre el 10 y el 14% frente al 2-6% en caso de madres mono infectadas por el VHC. La transmisión vertical del VHC, no se modifica al realizar la profilaxis para el VIH y no hay evidencia del papel protector de la cesárea u otras intervenciones obstétricas. Actualmente no existe ninguna actitud preventiva conocida para disminuir la transmisión vertical del VHC^{138,139}.

Los escasos estudios de infección por VHC en población infantil, demuestran que la fibrosis progresa con el tiempo transcurrido desde la primoinfección, con una mediana de desarrollar cirrosis de 28 años¹⁴⁰. Durante la infancia parece existir un período de inmunotolerancia para el VHC y a partir de la adolescencia comienza un período de mayor agresividad hepática.

En el niño coinfectado por el VIH/VHC no hay estudios de historia natural, aunque cabe pensar que, como en el adulto, la toxicidad del TAR y el propio VIH interfieran en el curso natural de la infección VHC¹⁴¹. El objetivo del tratamiento del VHC es obtener una respuesta virológica sostenida que prevenga el daño hepático, evitando la cirrosis y en último término el hepatocarcinoma. En adultos mono infectados por el VHC la combinación de ribavirina con interferón pegilado alfa-2a (IFN_{α2a}-PEG), consigue una respuesta mantenida del 41-42% para el genotipo 1 y de hasta el 76-80% para los genotipos 2 y 3^{142,143}. En adultos coinfectados por VIH/VHC la tasa de respuesta virológica sostenida es tan sólo del 25-29% en genotipos 1 y 4 y del 40-60% en genotipos 2 y 3^{144,145}.

Experiencia de tratamiento de la infección por VHC en pediatría

En un estudio español, realizado en el Hospital Infantil La Paz, en 26 niños mono infectados por VHC, con IFN_{α2a}-PEG (1 µg/kg/semana) asociado a ribavirina (15 µg/kg/día), se demuestra una respuesta viral sostenida en el 70% para el genotipo 1 y en el 100% para el genotipo 3. Los efectos secundarios fueron frecuentes: fiebre, alucinaciones, anemia, neutropenia y alteración de hormonas tiroideas¹⁴⁶. No existen estudios de tratamiento en niños coinfectados con VIH y VHC.

Seguimiento de niños coinfectados por VIH y VHC

No está indicado interrumpir o retrasar el TAR por la coinfección VIH/VHC. Se debe evitar el uso de nevirapina y estavudina, que son hepatotóxicos y debe inmunizarse frente al VHA. Es necesario cuantificar la viremia por VHC y monitorizar la función hepática. Se considerará la indicación de biopsia hepática en casos graves, e incluso podría valorarse un tratamiento por uso compasivo con IFN-PEG y ribavirina. En esta situación es conveniente determinar el genotipo del VHC y la carga viral basal, ya que ambos son predictores de la respuesta al tratamiento combinado. En la actualidad no hay evidencia para contraindicar ningún antirretroviral en niños coinfectados, pero si existe hepatotoxicidad grave, se debería suspender el TAR y priorizar un tratamiento alternativo con menor toxicidad hepática.

Coinfección por VIH y VHB

Actualmente los casos pediátricos de coinfección VIH y VHB son secundarios a embarazos no controlados, en los

que no se realizó profilaxis frente a la transmisión vertical del VHB con gammaglobulina y vacuna. Esta situación es más común en población inmigrante. La carga viral del VHB es más elevada en sujetos coinfectados con VIH, aunque el VIH no parece acelerar el daño histológico del VHB. Tampoco la infección crónica por VHB parece modificar el curso de la infección por VIH¹⁴⁷.

El TAR puede repercutir sobre la infección por VHB, y puede ser hepatotóxico; pero también el TAR al inducir una reconstitución inmunitaria puede ser beneficioso para la infección por VHB y producir un aclaración del ADN de este¹⁴⁸. Si coexisten infecciones por VHB y VHC, la infección por VHC parece ser la predominante.

Los objetivos del tratamiento del VHB son erradicar la infección, previniendo la cirrosis y el hepatocarcinoma¹⁴⁷. Tanto IFN_{α2b} como lamivudina se han mostrado eficaces en el tratamiento de la mono infección por VHB. Hay al menos 5 fármacos antirretrovirales con actividad frente al VHB: lamivudina, emtricitabina famciclovir, adefovir y tenofovir^{150,151}, pudiendo estos últimos ser activos incluso frente a cepas resistentes a lamivudina o emtricitabina¹⁴⁹. Cuando está indicado el TAR en un paciente pediátrico coinfectado por VIH/VHB, debería considerarse el uso prioritario de lamivudina y emtricitabina y/o tenofovir en la combinación seleccionada.

RECOMENDACIONES. No hay datos en niños infectados por VIH de la evolución ni de la eficacia del tratamiento en las coinfecciones con VHC y VHB. No está indicado interrumpir o retrasar el TAR por la coinfección VIH/VHC. Este comité no puede realizar, por el momento, ninguna recomendación terapéutica específica (*nivel C*).

Perspectivas

Nuevas perspectivas con dianas actuales

El conjunto de fármacos disponible actualmente así como las preparaciones en solución, ha aumentado de manera considerable. Asimismo, se está investigando utilizar fármacos ya aprobados con mejoría en la aplicación de sus propiedades farmacocinéticas y menor toxicidad, como lamivudina y abacavir en dosis única diaria, como ya está aprobado en adultos²³, o estavudina a dosis más bajas. Cuando se disponga de más información es posible que se puedan combinar fármacos una vez al día, lo cual sería importante para el cumplimiento y calidad de vida del niño. En este sentido, efavirenz, didanosina, emtricitabina y tenofovir pueden administrarse una vez al día, y probablemente en niños sin tratamiento antirretroviral previo, también lamivudina y nevirapina, o abacavir. Hay estudios en curso con otros fármacos como los nuevos IP, atazanavir y fosamprenavir¹⁵¹, ambos potenciados con una pequeña dosis de ritonavir, que podrían utilizarse una vez al día, aunque fosamprenavir podría requerir una pauta de 2 veces al día en niños. Existe una gran variedad de fármacos en desarrollo con muy buenas perspectivas y resultados preliminares esperanzadores en cuanto a actividad frente a cepas de VIH multirresistentes a IP, como tipranavir. En el ensayo inicial de adultos, el número de mutaciones en el gen de la proteasa no influyó en la buena respuesta al tipranavir/ritonavir. Tras más de un año

de tratamiento, únicamente el 12% de los pacientes presentaban una reducción en la susceptibilidad a tipranavir (cambios de entre 4 y 10 veces la IC₅₀)¹⁵². En España, en niños, se está utilizando dentro de un ensayo clínico internacional en fase II. Entre los nuevos ITINN, el más desarrollado es el TMC 125. Posee una gran potencia y excelente actividad frente a virus con las mutaciones Y181C y K103N, y los primeros datos en adultos pretratados con ITINN son prometedores. En un pequeño estudio en fase II en pacientes que habían fracasado a regímenes que contuviesen efavirenz o nevirapina tras 7 días de terapia se observó una disminución media de la carga viral en torno a 1 log₁₀ copias/ml¹⁵³.

Nuevas dianas, nuevos tratamientos

Existe un conocimiento limitado de los mecanismos de protección de los individuos frente a la adquisición de la infección, así como de los mecanismos y medidas más adecuadas para el control virológico y el deterioro inmunitario. Además, aun no se han conseguido ni anticuerpos neutralizantes adecuados tras la vacunación, ni una respuesta celular efectiva, y mucho menos, eliminar el virus de los santuarios que lo protegen y perpetúan la infección. Esto significa continuar investigando en diferentes campos como la respuesta inmunitaria y factores genéticos que pueden condicionar la misma, factores virales que influyen en la evolución de la enfermedad, exploración más profunda para la neutralización del virus (vacunas y otros mecanismos de estimulación inmunitaria), y en último caso la posible erradicación de los diferentes reservorios. Existen ensayos en fase muy preliminar en adultos, no existiendo información específica en niños.

Inhibidores de integrasa. La integrasa es una enzima del VIH que integra la cadena doble de ADN del virus en el ADN cromosómico de la célula huésped. El compuesto más desarrollado es el S-1360, con buena biodisponibilidad oral, y es sinérgico *in vitro* con los inhibidores de la retrotranscriptasa y los IP. En estudios en animales presenta un excelente perfil de seguridad. Al igual que los ITINN poseen gran labilidad genética, y una única mutación en el gen de la integrasa confiere resistencia de alto nivel¹⁵⁴.

Inhibidor de CCR5. Existen varios productos en investigación, entre los que destacan SCH-D, GW873140 o UK-427857, de administración oral. Los mayores problemas son su potencial toxicidad y la posibilidad de desarrollo de poblaciones de VIH X4. Estas poblaciones parecen desaparecer tras el cese del tratamiento, pero ello produce un cierto escepticismo sobre la aplicación de esta clase de antirretrovirales.

Inhibidor de CXCR4. Antirretrovirales aun poco desarrollados, cuya aplicación más interesante sería su combinación con un inhibidor del CCR5, lo que ya se está ensayando.

Inhibidor de la unión del receptor CD4. A pesar de los malos resultados de este tipo de antirretrovirales en el pasado existen datos prometedores con nuevos componentes de esta clase de fármacos. Los mayores inconvenien-

tes son la necesidad de administración intravenosa y el desarrollo de resistencias durante el tratamiento.

Inhibidores de la transcripción. Sustancias capaces de inhibir la replicación del virus por medio de la inhibición de la transactivación del promotor del VIH, LTR, a través de la inhibición de Tat. De momento todos los estudios son preclínicos¹⁵⁴.

Inhibidores de la maduración. Según se produzcan fracasos terapéuticos frente a otras clases de fármacos, estos nuevos compuestos, usados probablemente en combinación, podrían ser una herramienta terapéutica importante.

Posibles estrategias frente a células latentes infectadas. A pesar de los avances con el TAR disponible en la actualidad los individuos que adquieren la enfermedad permanecen crónicamente infectados. Una vez que el ADN viral se integra en el cromosoma celular, permanece latente en ella. Esta latencia podría tener diferentes grados ya que se ha visto que las células latentes infectadas de pacientes virémicos producen virus de forma espontánea mientras que de los avirémicos no¹⁵⁵.

Numerosos estudios han demostrado que los individuos en tratamiento con TAR y carga viral indetectable presentan una frecuencia de células infectadas menor de 1/10⁶ de células T CD4+ latentes^{57,156}, en su mayoría linfocitos CD4+ CD45RO+ de memoria, pero que esta frecuencia no disminuye a pesar de permanecer años con carga viral indetectable. Se han ensayado varios tratamientos en un intento de eliminar este tipo de células^{157,158}, pero hasta ahora ninguno ha sido muy eficaz.

Vacunas

El desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH es una de las grandes asignaturas pendientes de la investigación sobre el sida¹⁵⁹. Existen dos estrategias vacunales: la vacunación preventiva, cuyo objetivo es evitar la infección en pacientes expuestos, y la vacunación terapéutica, que intenta en los pacientes ya infectados potenciar la respuesta inmunitaria frente al VIH con el fin de que esta respuesta controle su replicación. En la actualidad ninguna de las dos estrategias ha demostrado eficacia significativa en los distintos ensayos clínicos realizados. Sin embargo, hay múltiples proyectos en marcha.

Vacunas preventivas

Algunos ensayos con vacunas elaboradas con proteínas de la envoltura (gp 120)¹⁶⁰ o vectores vivos recombinantes, cuyos modelos más desarrollados son los que utilizan poxvirus como el canarypox (vacuna ALVAC)¹⁶¹, se encuentran ya en desarrollo en ensayos en fase I-II en niños expuestos, habiéndose documentado que son vacunas seguras y bien toleradas, aunque la respuesta inmunitaria específica es modesta.

Vacunas terapéuticas

La generalización del TAR ha abierto nuevas posibilidades a estas vacunas ya que en un contexto de supresión virológica y reconstitución inmunitaria su empleo podría potenciar la respuesta específica frente al VIH. En niños el ensayo PACTG 1033 es un estudio en fase I-II que eva-

lúa la seguridad e inmunogenicidad de vacunas con vectores de poxvirus vivos atenuados recombinantes, en niños con máxima supresión de la carga viral tras el TAR iniciado precozmente. Los vectores utilizados son MVA (*Modified Ankara Vaccinia virus*) y fowlpox, que resultan seguros, ya que son incapaces de replicar en células humanas. El ensayo consiste en una terapia secuencial con dos dosis de la vacuna con el primer vector basalmente y al mes, seguido de recuerdo a los 2 y 6 meses de la vacuna con el segundo vector. Estos vectores vivos recombinantes expresan diversos genes del virus como *env*, *gag*, *tat* y *nef* de cepas aisladas de niños infectados, y los primeros datos sugieren que son seguros, aunque también la respuesta inmunitaria específica desarrollada es escasa. La estrategia de emplear varios vectores presenta la ventaja teórica de una mayor eficiencia en la liberación de los genes recombinados, y a su vez permite disminuir la respuesta inmunitaria hacia el vector¹⁶².

El futuro en países en desarrollo

En los países en desarrollo la situación es muy diferente a la del mundo occidental: muchos gobiernos todavía no reconocen la gravedad de la situación por lo que la propia población desconoce la extensión de la epidemia. Es fundamental que se extiendan los programas de tratamiento, utilizando los tratamientos más eficaces pero teniendo siempre en cuenta su simplicidad y bajo coste¹⁶³. Los países desarrollados también podemos colaborar, a través de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los distintos programas existentes, y también directamente facilitando la utilización de antirretrovirales genéricos, de un precio mucho más bajo. El proyecto ESTHER (Red de solidaridad hospitalaria contra el sida) es una reciente iniciativa de algunos países europeos para favorecer en los países en desarrollo la formación técnica en el manejo integral del paciente con VIH/sida y el apoyo en el suministro de equipamiento de material de laboratorio para el diagnóstico de la infección¹⁶⁴. Toda colaboración y apoyo es fundamental para tratar de frenar la pandemia que afecta de manera tan brutal a algunos de los países más pobres del mundo.

Coste del tratamiento antirretroviral en el niño

Los costes socioeconómicos de la infección por el VIH están comprometiendo la capacidad de las economías en desarrollo para sostener los avances conseguidos, lo cual tiene enormes repercusiones sobre los niños. Desafortunadamente, la magnitud del problema sigue sin documentarse con precisión, ya que existe un vacío evidente en los datos acerca de la incidencia de la infección en niños en el momento que pasan a la adolescencia, entre los 14-18 años, el coste de los recursos que se están utilizando y los presupuestos disponibles.

La incorporación del TAR en la infección pediátrica por el VIH ha supuesto un drástico cambio, no sólo en la historia natural y evolución de los niños infectados, sino que también ha representado un importantísimo avance en la prevención de la transmisión vertical y la consiguiente disminución del número de nuevos niños infectados. Por desgracia, muchos de los tratamientos eficaces, por pro-

blemas socioeconómicos, no están disponibles para la mayoría de los niños afectados.

La realización adecuada del tratamiento integral de la infección pediátrica por el VIH supone un alto coste económico, sin duda menor a los costes provocados por la enfermedad en evolución natural, si sumamos a los costes de los tratamientos, el de las infecciones oportunistas, los ingresos hospitalarios, los potenciales años de vida laboral perdidos o los costes laborales familiares de todas estas complicaciones. Algunos estudios hospitalarios en pacientes adultos realizados en Francia han estimado que el TAR ha supuesto un ahorro de unos 110 € paciente/mes en gasto hospitalario global¹⁶⁵.

Aunque el TAR ha aumentado el peso proporcional del gasto en antirretrovirales, también ha generado una marcada reducción del coste global de los cuidados médicos en los pacientes con infección por el VIH y se ha visto sobradamente compensado por la disminución de la morbimortalidad, como lo han demostrado estudios que utilizan como medida de beneficio clínico el año de vida ajustado por calidad (AVAC), que combina la esperanza de vida, o cantidad de vida y la calidad de vida del paciente.

Se ha estimado que el coste del TAR en países de nuestro entorno oscila entre 10.000 y 28.000 € por AVAC. El TAR es más coste-efectivo que otros tratamientos como la radioterapia en el cáncer de mama, el tratamiento de la hipercolesterolemia o la diálisis peritoneal en pacientes con una esperanza de vida inferior a 6 meses.

El coste medio estimado en fármacos antirretrovirales en adultos en el año 2004 es de 8.200 €/año y en niños de 6.000 €/año, aunque este coste debería tener un factor de ajuste en función del aumento de la vida media de los niños. En un Hospital de Madrid el coste en antirretrovirales en el año 2003 fue de 6.400 € por paciente.

En la actualidad están autorizados en nuestro país 19 fármacos antirretrovirales, algunos de ellos sin indicación pediátrica, pero existen muchas posibilidades de combinaciones para tratar a los niños infectados por el VIH, lo que hace más complejo el cálculo de los costes económicos de los antirretrovirales.

En un intento de encontrar un parámetro útil para conocer el precio del tratamiento antirretroviral en niños, que en cada revisión clínica se ajusta de acuerdo al peso o la superficie corporal y que va cambiando continuamente, se ha calculado el precio de la dosis por kilogramo y día de cada fármaco (tabla 15), según el Precio Venta del Laboratorio en el año 2004. De esta forma para saber el precio del tratamiento de un niño bastaría con sumar el precio de cada fármaco de la combinación prescrita y multiplicarlo por el peso o la superficie corporal de ese niño¹⁶⁵.

En general, el TAR es eficiente porque aporta un importante beneficio terapéutico a un coste razonable¹⁶⁶. Aunque la prioridad es tratar de forma individualizada de acuerdo con los datos de eficacia, toxicidad, cumplimiento, tolerancia, etc., es aconsejable considerar el aspecto económico ante dos alternativas con las mismas ventajas.

Agradecimientos

Por su contribución en la elaboración y revisión de estas guías, queremos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. Ángel Alejo Gar-

TABLA 15. Precio individual de los diferentes antirretrovirales, y algunas combinaciones

Fármaco	Presentación	Precio € unidad o ml	Precio tratamiento/kg o m ² /día
Abacavir (ABC) Ziagen®	Tabletas 300 mg	Tableta 4,16 = 0,01 mg	0,11
	Suspensión 20 mg/ml	ml = 0,28 = 0,01 mg	0,11
Didanosina (ddI) Videx®	Cápsulas GR 125		m ²
	Cápsulas GR 200	Cápsula 1,75 = 0,01 mg	2,79
	Cápsulas GR 250	Cápsula 3,49 = 0,02 mg	2,79
	Cápsulas GR 400	Cápsula 5,59 = 0,014 mg	2,8
	Suspensión 2 g 10 mg/ml	ml = 0,14 = 0,014 mg	2,75
	Suspensión 4 g 20 mg/ml	ml = 0,27 = 0,014 mg	2,75
Lamivudina (3TC) Epivir®	Comprimidos 150 mg	Comprimido 2,55 = 0,02 mg	0,14
	Comprimidos 300 mg	Comprimido 5,11 = 0,02 mg	0,14
	Suspensión 10 mg/ml	ml = 0,17 mg: 0,21 € por ml	0,14
Emtricitabina (FTC) Emtriva®	Cápsulas 200 mg	Cápsula 4,9 = 0,0235 mg	0,14
	Suspensión 10 mg/ml (cáps. de 200 mg = equivalente a 240 mg de suspensión)	ml = 1,2 mg: 0,21 € por ml	0,12
Estavudina (d4T) Zerit®	Cápsulas 15 mg	Cápsula 2,37 = 0,16 mg	0,32
	Cápsulas 20 mg	Cápsula 2,45 = 0,12 mg	0,24
	Cápsulas 30 mg	Cápsula 2,57 = 0,09 mg	0,18
	Cápsulas 40 mg	Cápsula 2,66 = 0,07 mg	0,14
	Suspensión 1 mg/ml	ml = 0,10	0,20
Zerit XR®	Cápsulas 75 mg Cápsulas 100 mg		
Tenofovir Viread®	Tabletas 300 mg	Tableta 6,92 = 0,02 mg	Total/día 6,92
Zalcitabina Hivid®	Comprimidos 0,375 mg Comprimidos 0,75 mg Suspensión 0,1 mg/ml	Comprimido 1,43 = 1,91 mg	0,06
Zidovudina (AZT) Retrovir®	Cápsulas 250 mg	Cápsula 2,01 = 0,01 mg	m ²
	Tabletas 300 mg		2,89
	Suspensión 10 mg/ml	ml = 0,07	2,66
	Infusión IV 10 mg/ml	Vial 6,97 = 0,03 mg	RN = 0,4 kg
Efavirenz Sustiva®	Cápsulas 50 mg	Cápsula 0,78 = 0,02 mg	0,22
	Cápsulas 100 mg	Cápsula 1,56 = 0,02 mg	
	Cápsulas 200 mg	Cápsula 3,12 = 0,02 mg	
	Tabletas 600 mg	Tableta 9,59 = 0,02 mg	
Nevirapina Viramune®	Tabletas 200 mg	Tableta 3,6 1 = 0,02	m ²
	Suspensión 10 mg/ml	ml = 0,18 = 0,02	7,20
Amprenavir (AMP) Agenerase®	Cápsulas 150 mg	Cápsula 1,02 = 0,01 mg	0,31-0,35
	Suspensión 15 mg/ml	ml = 0,12 = 0,01 mg	
Indinavir (IND) Crixivan®	Cápsulas 200 mg	Cápsula 1,58 = 0,01	m ²
	Cápsulas 400 mg		7,11
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Kaletra®	Cápsulas 133,3/33,3	Cápsula 2,16 = 0,02 mg	m ²
	Suspensión 1 ml = 80/20	ml = 1,32 = 0,02 mg	14
Nelfinavir (NFV) Viracep®	Tabletas 250 Polvo 50 mg	Tableta 1,19 = 0,005 mg	0,71
Ritonavir (RTV) Norvir®	Cápsulas 100 mg	Cápsula 0,81 = 0,08 mg	7
	Suspensión 80 mg/ml	ml = 0,65 = 0,01 mg	
Saquinavir (SAQ) Fortovase® Invirase®	Cápsulas 200 mg		
	Cápsulas 200 mg		
Enfuvirtide (T-20) Fuzeon®	Viales 90 mg	mg = 0,29	1,17
Combinados AZT + 3TC AZT + 3TC + ABC	Comprimidos 300/150 mg	Comprimido 3,53	Total/día 7,11
	Comprimidos 300/150/300 mg	Comprimido 8,87	17,74

(Continúa)

TABLA 15. Precio individual de los diferentes antirretrovirales, y algunas combinaciones (Continuación)

Combinaciones antirretrovirales	Precio €/m ² o kg/día
AZT + ddI + LPV/r	19,14 × m ²
AZT + ddI + NFV	5,41 × m ² + 0,71 × kg
AZT + ddI + EFV	5,41 × m ² + 0,22 × kg
AZT + ddI + NVP	12,61 × m ²
AZT + 3TC+ LPV/r	16,66 × m ² + 0,14 × kg
AZT + 3TC+ NFV	2,66 × m ² + 0,85 × kg
AZT + 3TC+ EFV	2,66 × m ² + 0,36 × kg
AZT + 3TC + NVP	9,86 × m ² + 0,14 × kg
d4T + 3TC+ LPV/r	0,34 × kg + 14 × m ²
d4T + 3TC + NFV	1,05 × kg
d4T + 3TC+ EFV	0,56 × kg
d4T + 3TC+ NVP	0,34 × kg + 7,20 × m ²
d4T + ddI + LPV/r	0,20 × kg + 16,75 × m ²
d4T + ddI + NFV	0,91 × kg + 2,75 × m ²
d4T + ddI + EFV	0,42 × kg + 2,75 × m ²
d4T + ddI + NVP	0,20 × kg + 9,95 × m ²
AZT + 3TC+ ABC	2,66 × m ² + 0,25 × kg

Este precio es aproximado, pudiendo variar en diferentes hospitales y en el tiempo.

cia-Mauricio del Hospital Virgen Macarena, Sevilla; Juan Antonio León Leal del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; Antoni Noguera Julián del Hospital San Joan de Déu, Barcelona, al Dr. Pere Soler del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, y a la Dra. Juncal Echevarría del Hospital Nuestra Señora de Aránzazu, San Sebastián. Asimismo agradecemos la colaboración prestada al Profesor Alfonso Delgado, presidente de la AEP, y a la Dra. Teresa Hernández-Sampelayo, presidente de la SEIP.

Este documento está avalado por el Consejo Asesor de la Secretaría del PNS.

Bibliografía

- Tratamiento con antirretrovirales en el niño infectado por el VIH. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. 2.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997;11:1-12.
- Colaborativo Español de infección VIH Pediátrica. Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños. Actualización 2003. An Pediatr (Barc). 2004;60:262-8.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Disponible en <http://www.hivatis.org>. Acceso en noviembre 2004.
- Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos JT, Gibb D, on behalf of the PENTA steering committee. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children. HIV Medicine. 2004;5 Suppl 2:61-86.
- Saitoh A, Hsia K, Fenton T, Powell CA, Christopherson C, Fletcher CV, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. J Infect Dis. 2002;185:1409-16.
- Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:77-84.
- Dunn D. HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy; a meta-analysis. Lancet. 2003;362:1605-11.
- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis. 2001; 32:851-4.
- Gortmaker S, Hughes M, Oyomopito R, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. Impact of introduction of protease inhibitor therapy on reductions in mortality among children and youth infected with HIV-1. N Engl J Med. 2001;345:522-8.
- Resino S, Bellón JM, Resino R, Navarro ML, Ramos JT, De José MI, et al. Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effect on survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. Clin Infect Dis. 2004;38:1605-12.
- Sánchez-Granados JM, Ramos JT, Fernández de Miguel S, González-Tomé MI, Rojo P, Ferrando P, et al. Impact of HAART on the survival and disease progression in HIV-1 infected children. Pediatr Infect Dis J. 2003;22: 863-7.
- Guillén MS, González Tomé MI, Ramos JT, Martínez M, Muñoz E, Rojano X, Almeda J, for the Spanish Cohort of HIV infected mother-infant pairs. Vertical transmission. XV International AIDS Conference. Bangkok 04. Abstract ThuPeB7113.
- Pediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA). HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. AIDS. 1998;12:F1-F8.
- Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, Sánchez-Ramón S, Muñoz-Fernández MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. Pediatr Res. 2000;47:509-15.
- Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. J Infect Dis. 1997;175:1029-38.
- Valentine ME, Jackson CR, Vavro C, Wilfert CM, McClernon D, St. Clair M, et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:18-23.
- Muñoz-Fernández MA, Obregón E, Navarro J, Borner C, Gurbindo MD, Hernández-Sampelayo T, Fernández-Cruz E. Relationship of virologic, immunologic, and clinical parameters in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. Pediatr Res. 1996;40:597-602.
- Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997;126:946-54.
- Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. JAMA. 1996;275: 606-10.
- Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA 1998;279:756-61.
- Resino S, Bellón JM, Gurbindo D, Ramos JT, León JA, Mellado MJ, et al. Viral load and CD4+ T-cells response to HAART in HIV-infected children: a observational study. Clin Infect Dis. 2003;37:1216-25.
- Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? JAMA. 1998;280:72-7.
- Bergshoeff A, Burger D, Farrelly L, Flynn J, LeProvost M, Novelli V, et al. Pharmacokinetics of once daily vs twice daily lamivudine and abacavir in HIV-1 infected children: PENTA 13. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. S. Francisco 2004. Abstract 934.
- Damle B, Brett-Smith H, Reynolds L, Kaul S. Dosing recommendation for didanosine (ddI) in HIV-infected neonates and infants. 42nd ICAAC. San Diego 2002. Abstract A-1410.
- Gaur S, Jones M, Graf J, Belzar F, Marone R. Use of didanosine-EC in HIV-infected children. 2nd IAS Congress. Paris 2003, Abstract 1092.
- Pediatric European Network for treatment of AIDS. A randomized trial evaluating 3 NRTI regimens with and without nelfinavir in previously untreated HIV-infected children: 48 week follow-up from the PENTA 5 trial. Lancet. 2002;359:733-40.
- Arpadi S, Cuff P, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4-lymphocyte

- count and CD4-lymphocyte percentage and baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immun Def Syndr*. 2001;27:30-4.
28. European Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004;18:1443-51.
 29. Verweel G, Sharland M, Lyall H, Novelli V, Gibb D, Dumont G, et al. Nevirapine use in HIV-1 infected children. *AIDS*. 2003;17:1639-47.
 30. Brundage RC, Yong FH, Fenton T, Spector SA, Starr SE, Fletcher CV. Inpatient variability of efavirenz concentration of virologic response to antiretroviral therapy. *Antimicrob Agent Chemother*. 2004;48:979-84.
 31. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs*. 2003;63:741-53.
 32. Burger DM, Bergshoeff AS, De Groot RD, Gibb D, Walker S, Treluyer JM, et al. PENTA 5 study group. Maintaining the nelfinavir through concentration above 0,8 mg/l significantly improves virological response in HIV-infected children. *J Pediatr*. 2004;145:403-5.
 33. Capparelli EV, Sullivan JL, Mofenson L, Smith E, Graham B, Britto P, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in human immunodeficiency virus-infected infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:746-51.
 34. Litalien C, Faye A, Jacqz-Aigrain E, Compagnucci A, Giaquinto C, Harper L, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis*. 2003;22:48-55.
 35. Cooper CL, Van Heeswijk RPG, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1585-92.
 36. Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode R, Gómez P, Handelsman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:216-23.
 37. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, De Carlo E, Worrell CJ, Stein Flaherty JF, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:124-9.
 38. Ramos JT, González-Tome MI, Rojo P, Fernández Ibieta M, Vargas C, García-Pinal L. Experience with Tenofovir in heavily pretreated HIV-infected children. XV International AIDS Conference. XV International AIDS Conference. Bangkok, Tailandia, Julio 04. Abstract TuBe 4465.
 39. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesús E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
 40. Sáez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, Ávila-Figueroa C, Wiznia A, Blum MR, et al. Once-daily emtricitabine in HIV-infected pediatric patients with other antiretroviral agents. 10th CROI. Boston 2003. Abstract 872.
 41. Mc Kinney R, Rathore M, Jankelevich S, Mofenson L, Wang L, Reynolds L, et al. PACTG 1021: An ongoing phase I/II study of once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in therapy-naive or minimally treated pediatric patients. 10th Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2003. Abstract 873.
 42. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral naive subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003;17: 2603-14.
 43. Plosker GL, Figgitt DP. Tipranavir. *Drugs*. 2003;63:1611-8.
 44. Church JA, Hughes M, Chien J, Palumbo P, Mofenson LM, Delora P, et al. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:713-8.
 45. Durant J, Glevenbergh P, Halfon P, Delguidice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2195-9.
 46. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*. 2000;14:F83-93.
 47. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002;16:369-79.
 48. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003;37:113-28.
 49. Siliciano RF, Kajdas DJ, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 2003; 9:727-8. Acceso en Octubre 2004.
 50. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:564-642.
 51. Parker MM, Wade N, Lloyd RM Jr, Birkhead GS, Gallagher BK, Cheku B, et al. Prevalence of genotypic drug resistance among a cohort of HIV-infected newborns. *J Acquir Immun Def Syndr*. 2003;32:292-7.
 52. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoeselms R, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;16 (suppl 1):S5-37.
 53. Fraaij PLA, Rakhmanina N, Burger DM, De Groot R. Therapeutic Drug Monitoring in Children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit*. 2004;26:122-6.
 54. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, for the Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: The UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS*. 2004;18:1915-24.
 55. Gibb DM, Newberry A, Klein N, De Rossi A, Grosch-Woerner I, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. *Lancet*. 2000;355:1333-2.
 56. Faye A, Bertone C, Teglas JP, Chaix ML, Douard D, Firton G, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;25:18-25.
 57. Siliciano RF, Kajdas DJ, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med*. 2003;9:727-8.
 58. Luzuriaga K, Mc Manus BA, Mofenson L, Britto P, Graham B, Sullivan JL, for the PACTG 356 investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*. 2004;350:2471-80.
 59. Centers for Diseases Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994; 43 (rr-12):1-10.
 60. Mc Kinney RE, Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ, et al for Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 300 Study Team. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naive HIV-1 infection. *J Pediatr*. 1998;133:500-8.
 61. Nachman S, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *Pediatric AIDS Clinical Trial Group 338 Study Team*. *JAMA*. 2000;283:492-8.
 62. Pediatric European Network for treatment of AIDS. A 72 week follow-up of HAART started in infants aged less than 3 months: CD4, viral load and drug resistance in the PENTA7 study. *AIDS*. 2004;18:237-45.
 63. De Mendoza C, Ramos JT, Ciria L, Fortuny C, García FJ, De José MI, et al. Efficacy and safety of stavudine plus didanosine in asymptomatic HIV-infected children with plasma HIV-RNA below 50.000 copies per millimeter. *HIV Clinical Trials*. 2002;3:9-16.
 64. Tudor-Williams G, Head S, Waltews MDS, Lyall EGH, for the Family HIV-team. Baby cocktail-A palatable four drug combo for HIV-infected infants. 14th World AIDS Conference. Barcelona 2002. Abstract MoOrB 1129.
 65. Fortuny C, Parada E, De José MI, Muñoz R, Bertrán JM, Ramos JT, et al. Experience with efavirenz in VIH-infected children in Spain. 9th European AIDS Conference (EACS) 9th European AIDS Conference (EACS), Varsovia 2003. Abstract F/10/2.
 66. Puthanakit T, Akarathum N, Kanjanavanit S, Wannarit P, Wongrakul V, Sirisanthana V, et al. Efficacy of NNRT-based HAART among antiretroviral naive HIV-infected children in Thailand: 24-week result. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. S. Francisco 2004. Abstract 930.
 67. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 2004;363: 1253-63.
 68. Galán I, Jiménez JL, González-Rivera M, De José MI, Navarro ML, Ramos JT, et al. Virological phenotype switch under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children: an additional benefit. *AIDS*. 2004;18:247-55.
 69. Ramos JT, González-Tomé MI, Guillén S, Resino R, Navarro ML, Gurbindo MD, et al. Estudio multicéntrico de una cohorte de niños infectados en la Comunidad de Madrid. XI Congreso Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao 2004. Abstract 28.
 70. Kovacs A, Burchett S, Khuory M, Carey V, Pahwa S, McIntosh K, et al. Virologic and immunologic responses in children with advanced HIV disease on a new HAART regimen (PACTG 366). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 684.

71. Ramos JT, González Tomé MI, Fortuny C, Bertrán JM, Ciria L, Dueñas J, et al. Response to lopinavir-ritonavir (*Kaletra*) in children experienced with the 3 classes of antiretrovirals. 2nd IAS Congress Paris 2003. Abstract 1096.
72. Molina JM, Marcelin A, Pavie J, Trocraz M, Leleu G, Calvez V. Didanosine in treatment-experienced HIV-infected patients: results from a randomized double-blind study (Jaguar). 43th ICAAC, Chicago 2003. Abstract H-447.
73. Havens P, Frank M, Cuene B, Decker V, Kohler R, Wolfe A, et al. Pharmacokinetics and safety of lopinavir/ritonavir doses greater than 300 mg/m² in children and adolescents with HIV-infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2004. Abstract 937.
74. Church JA, Cunningham C, Hughes M, Palumbo P, Mofens Delora P, Smith E, et al. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:653-9.
75. Fraaij PLA, Rakhmanina N, Burger DM, De Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit*. 2004;26:122-6.
76. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reiser RB, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 2003;349:837-46.
77. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001;15:1369-77.
78. Bucher HC, Kofler A, Nuesch R, Young J, Battlegay M, Opravil M. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *AIDS*. 2003;17:2451-59.
79. Mc Comsey G, Nasreen B, Jen-Fu M, Rathore M, Álvarez A. Impact of protease inhibitor substitution with nevirapine in HIV-infected children. *Pediatrics*. 2003;3:275-81.
80. González T, Mellado MJ, Martín-Fontelos P, Navarro ML, Ramos JT. Outcome of protease inhibitor substitution with nevirapine in HIV-infected children. 9th European AIDS Conference (EACS), Varsovia 2003. Abstract 15.2/3
81. Castelli G, Palma P, Cancrin C, Amicosante M, Land F, Romit ML. HAART simplification in HIV infected children. XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailandia, Julio 04. Abstract ThPeB4445.
82. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 × 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med*. 2003;139:810-6.
83. Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA*. 1996;276:1955-6.
84. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 1997;11:1665-70.
85. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105-10.
86. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;19:53-60.
87. Albano F, Spagnuolo M, Berni Canani R, Guarino A. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children in Italy. *AIDS Care*. 1999;11:711-4.
88. De José Gómez MI, Prada Martínez F. Cumplimiento del tratamiento antirretrovírico en niños con VIH. *Acta Pediátrica Esp*. 2000;5:720-5.
89. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:682-9.
90. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H, for the PENTA Steering Committee. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in with human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:56-62.
91. Cramer JA. Overview of methods to measure and enhance patient compliance. En: Cramer JA, Spiker B, eds. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 3-10.
92. Hecht D. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clinical Care*. 1998;10:57-9.
93. Van Rossum A, Bergshoeff AS, Fraaij PLA, Hugen PW, Hartwig NG, Geelen SP, et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:743-7.
94. Stephenson J. AIDS researchers target poor adherence. *JAMA*. 1999;281:1069.
95. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16:605-13.
96. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus SH, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the medication event monitoring pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:211-8.
97. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Woznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Reported adherence as a determinant of response to HAART in children who have HIV infection. *Pediatrics*. 2002;109:e61.
98. Chong ChY, Husson RN. Lack of acceptance of guidelines for prevention of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in infants and children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1131-5.
99. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, Moscicki AB, Wilson CM, Muenz LR. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:249-55.
100. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodríguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*. 2000;14:2123-8.
101. Beregszaszi M, Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodríguez E, Baltakse V, Polak M, et al. Severe insulin resistance contrasting with mild anthropometric changes in the adipose tissue of HIV-infected children with lipodystrophy. *J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:25-30.
102. 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.
103. Sanchez-Torres AM, Muñoz R, Madero R, Borque C, G^o-Miguel MJ, De José MI. Lipodystrophy prevalence and metabolic disorders in HIV-infected children. XIV International AIDS conference. Barcelona, 7-12 Julio 2002.
104. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:405-10.
105. Viganò A, Mora S, Testolin C, Beccio S, Schneider L, Bricalli D, et al. Increased lipodystrophy is associated with increased exposure to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:48-59.
106. Moyle G. Mitochondrial toxicity hypothesis for lipodystrophy: a refutation. *AIDS*. 2001;15:413-5.
107. Viganò A, Zamproni I, Giacomet V, Bianchi R, Figini C, Mora S. Analysis of bone mineral content in antiretroviral-naive and highly active antiretroviral treated HIV-infected children. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. S. Francisco 2004. Abstract 943.
108. Mc Comsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS*. 2004;18:1753-68.
109. 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;349:1993-2003.
110. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, Gnehm H, Kind C, Nadal D, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:288-93.
111. American Diet Association. Nutrition support for children with HIV/AIDS. *J Am Diet Ass*. 1997;97:473-4.
112. Glassman M, Spark A, Berezin S, Schwarz S, Medow M, Newman LJ. Treatment of type II hiperlipidemia in childhood by a simplified American Heart Association diet and fiber suplem. *Am J Dis Child*. 1990;144:973-6.
113. Taimela S, Lehtimäki T, Porkka KV, Rasanen L, Viikari JS. The effect of physical activity on serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations varies with apolipoprotein E phenotype in male children and young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Metabolism*. 1996;45:797-803.
114. Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Hudson J, Doong N, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogues in patients with HIV lipodystrophy. *JAMA*. 2002;288:207-15.
115. Martin M, Smith DE, Carr A, Ringlard C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: The MITOX extension study. *AIDS*. 2004;18:1026-7.
116. Ribera E, Saudela S, Paradinerio J, Tejada M, Andreu AL, Martí R, et al. Increase in mitochondrial DNA in PBMCs and improvement of lipid profile and lactate levels in patients with lipodystrophy when stavudine is switched to tenofovir. 9th European AIDS Conference (EACS), Varsovia 2003. Abstract F 15/4.
117. Tarwater PM, Parish MA, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1541-8.
118. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Torriani M, Kisko J, Grinspoon S. Growth hormone-releasing hormone in HIV-infected men with lipodystrophy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:210-8.
119. Church JA, Mitchell WG, González-Gómez I, Christensen J, Vu TH, DiMauro S, et al. Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr*. 2001;138:748-51.
120. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al; for the French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial

- dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003;17:1769-85.
121. Miller K, Masur H, Jones EC, Joe GE, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med*. 2002;137:17-24.
 122. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage S, Oleske J for the PACTG 219 Team. Avascular necrosis of the hip (Leggs-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG Study 219. *Pediatrics*. 2002; 109: e74.
 123. 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.
 124. Ramos JT, García L, Rojo P, Ruano C, Carreño P, Ruiz-Contreras J, et al. High prevalence of metabolic abnormalities in HIV-infected children treated with HAART. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2003. Abstract 772.
 125. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, De Marco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2003;36:482-90.
 126. Mc Comsey GA, Leonard E. The effect of calcium and vitamin D on bone mineral density in HIV-infected children with osteoporosis. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2003. Abstract 779.
 127. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KE, Stoneman JS, Hoffman ME, et al. Alendronate, vitamin D and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2003. Abstract 134.
 128. Gutierrez de Terán A, Muñoz-Bartolo G, Camarena C, De José MI. Contacto accidental con jeringa. En: Ruiz Domínguez JA, Montero R, Hernández González N, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 3ª ed. Madrid: Publimed; 2003. p. 77-8.
 129. Lindergren ML, Hanson IC, Hammet TA, Beil J, Fleming PL, Ward JW. Sexual abuse of children: intersection with the HIV epidemic. *Pediatrics*. 1998;102:e46.
 130. Resnick L, Veren K, Salahuddin SZ, Tondreau S, Markham PD. Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments. *JAMA*. 1986;255:1887-91.
 131. Havens PL, and the Comité on Pediatrics AIDS. Postexposure prophylaxis in children and adolescents for nonoccupational exposure to human immunodeficiency virus. *Pediatrics*. 2003;111:1475-89.
 132. Richman KM, Richman LS. The potential for transmission of human immunodeficiency virus through human bites. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:402-6.
 133. Tsai CC, Emau P, Follins KE, Beck TW, Benveniste RE, Bischofberger N, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol*. 1998;72:4265-73.
 134. Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol*. 2000;74:9771-5.
 135. Almeda J, Casabona J y Grupo de Consenso Español sobre profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. Recomendaciones para la profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20:391-400.
 136. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attribute to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;49:1153-6.
 137. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the US Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm Rep*. 1994;43(RR-11):1-20.
 138. Resti M, Azzari CH, Bortolotti F. Hepatitis C virus infection in children coinfecting with HIV. *Epidemiology and management*. *Pediatr Drugs*. 2002; 4:571-80.
 139. Stephenne X, Sokal EM. Hepatitis C in children and adolescents: mode of acquisition, natural history and treatment. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002; 65: 95-8.
 140. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology*. 1998;115:1525-9.
 141. Thuret I, Lacaille F, Canioni D, Roquelauré B, Michel G, Blanche S. Histopathology of the liver in adolescents co-infected with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*. 2003;17:2265-7.
 142. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Rein-dollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. A randomized trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
 143. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
 144. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Cazals-Hatem D, Degott C, Valla D, et al. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *AIDS*. 2002;16:441-5.
 145. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;29: 438-50.
 146. Hierro L, Díaz MC, Camarena C, De la Vega A, Frauca E, Muñoz-Bartolo G, et al. Resultados preliminares del tratamiento combinado con PEG-interferón alfa 2b y ribavirina en niños con hepatitis crónica C. X Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid 2003. Abstract 17.
 147. McNair AN, Main J, Thomas HC. Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Sem Liver Dis*. 1992;12:188-96.
 148. Rouanet I, Peyriere H, Mauboussin JM, Terrail N, Vincent D. Acute clinical hepatitis by immune restoration in a human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting patient receiving antiretroviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:95-7.
 149. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting individuals for whom interferon alfa and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis*. 2002;186:1844-7.
 150. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, Atkins M, Barr A, Matthews G, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS*. 2003;17:1-4.
 151. Rubio R, Torralba M. Nuevos fármacos antirretrovirales. En: MSD España, editor. Avances en la prevención y tratamiento de la infección VIH. 1ª ed. Madrid: Editorial Team Pharma; 2001. p. 143-59.
 152. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L, Hathaway B, Markowitz M, Wheeler D, et al. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle 2002. Abstract 562.
 153. Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni GP, Staszewski S, Arasteh K, et al. An open-label assessment of TMC 125-a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS* 2003;17: F49-54.
 154. De Clercq E. HIV chemotherapy and prophylaxis: new drugs, leads and approaches. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1800-22.
 155. Chun TW, Justement JS, Lempicki RA, Yang J, Dennis G, Hallahan CH, et al. Gene expression and viral production in latently infected, resting CD4+ T cells in viremic versus aviremic HIV-infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:1908-13.
 156. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med*. 2002;53:557-93.
 157. De Boer AW, Markowitz N, Lane HC, Saravolatz LD, Koletar SL, Donabedian H, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of intermittent 3-, 4-, and 5-day cycles of intravenous recombinant human interleukin-2 combined with antiretroviral therapy (ART) versus ART alone in HIV-seropositive patients with 100-300 CD4+ T cells. *Clin Immunol*. 2003;106:188-96.
 158. Saavedra-Lozano J, McCoig C, Xu J, Cao Y, Keiser P, Ghetie V, et al. An anti-CD45RO immunotoxin kills latently infected human immunodeficiency virus (HIV) CD4 T cells in the blood of HIV-positive persons. *J Infect Dis*. 2002;185:306-14.
 159. Alcami J. Situación actual en el desarrollo de una vacuna frente al virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:511-22.
 160. Safrit JT. HIV vaccines in infants and children: past trials, present plans and future perspectives. *Curr Mol Med*. 2003;3:309-18.
 161. McFarland E, Johnson D, Fenton T, Muresan P, McNamara J, Hawkins E, et al. A phase I/II study of the safety and immunogenicity of an HIV-1 AL-VAC vaccine in infants born to HIV-infected mothers. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2003. Abstract 99.
 162. Safrit J, Ruprecht R, Ferrantelli F, Xu W, Kitabwalla M, Van Rompay K, et al. Immunoprophylaxis to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:169-77.
 163. Coovadia H. Antiretroviral Agents- How best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS. *N Engl J Med*. 2004;351:289-92.
 164. ¿Qué es el proyecto Esther? Ministerio de Sanidad, noviembre 2003. (acceso el 11 de julio de 2004). Disponible en: <http://www.msc.es>
 165. Delgado E. Coste de la terapia antirretroviral. *Boletín informativo SEFH*. 2003, Tomo XXVII:106:7-13.
 166. Freedberg KA, Losina E, Wienstein C, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The cost-effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*. 2001;344:824-31.