

# DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

(Actualización septiembre 2015)

Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología  
Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS)



## Comité de Redacción

### Coordinadores:

Rosa Polo

Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Jose Tomás Ramos

Hospital Clínico, Madrid

Pablo Rojo

Hospital 12 de Octubre, Madrid

### Revisores:

Pepa Mellado

Hospital La Paz, Madrid

Claudia Fortuny

Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

Raúl González

Hospital de Alicante

### Redactores:

Pere Soler

Hospital Vall'd Hebron, Barcelona

Maribel González

Hospital 12 de Octubre, Madrid

Ton Noguera

Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

África Holguín

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Luis Escosa

Hospital La Paz, Madrid

Luis Prieto

Hospital de Getafe, Getafe

Sara Guillén

Hospital de Getafe, Getafe

Marisa Navarro

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

Jesús Saavedra

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

Olaf Neth

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Lola Falcón

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

David Moreno

Hospital Carlos Haya, Málaga

M<sup>a</sup> Angeles Muñoz

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

María Eugenia Martínez

Hospital de Getafe, Getafe

Antonio Mur

Hospital del Mar, Barcelona

José Couceiro

Hospital de Pontevedra, Pontevedra

Andrea Martín

Hospital Vall'd Hebron, Barcelona

Carmen Muñoz

Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

Nuria López

Hospital del Mar, Barcelona

## Índice

1. Introducción
2. Evaluación clínica y de laboratorio para guiar el TAR
3. Tratamiento antirretroviral de inicio
4. Cambio del tratamiento antirretroviral (TAR) en niños con carga viral plasmática (CVP) indetectable
5. Fracaso del tratamiento antirretroviral
6. Factores que condicionan el éxito del tratamiento antirretroviral
7. Situaciones especiales

**Abreviaturas:**

CVP: Carga viral plasmática  
TAR: Tratamiento antirretroviral  
MTF: Monitorización terapéutica de fármacos  
FAR: Fármacos antirretrovirales  
MR: Mutaciones de resistencia  
MRT: Mutaciones de resistencia transmitidas  
ITIAN: Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido  
ITINN: Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido  
IP: Inhibidor de proteasa  
IP/r: Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir  
TAM: Mutaciones asociadas a análogos de timidina  
AZT: Zidovudina  
3TC: Lamivudina  
ABC: Abacavir  
ddl: Didanosina  
d4T: Estavudina  
TDF: Tenofovir fumarato  
EFV: Efavirenz  
NVP: Nevirapina  
ETR: Etravirina  
RPV: Rilpivirina  
RAL: Raltegravir  
EVG: Elvitegravir  
DTG: Dolutegravir  
T-20: Enfurvitida  
FV: Fracaso virológico  
IAVIH: Infección aguda por VIH  
ITVIH: Infección temprana por VIH  
IO: Infecciones oportunistas  
SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Principios Generales, justificación, objetivos y alcance.**

Aún con un importante retraso en el desarrollo del tratamiento antirretroviral (TAR) en el niño y adolescentes, cada vez existen mayores evidencias científicas, que orientan a unos principios generales de TAR en nuestro medio. Los datos basados en ensayos clínicos en niños son escasos, por lo que la mayor parte de las recomendaciones de las presentes guías se basan en información procedente de estudios de cohorte, datos de adultos y opinión de expertos.

El TAR evoluciona de forma muy rápida exigiendo a los profesionales la realización de revisiones continuas de todos los aspectos relacionados con las recomendaciones sobre el mismo. En el caso de los niños, la historia natural de la enfermedad, la respuesta inmunológica y virológica, la evolución, la farmacocinética de los FAR, la dosificación y la presentación de los mismos, son diferentes a la de los adultos, por lo que es necesario tener siempre en cuenta la edad en la valoración terapéutica y en el riesgo de progresión en un paciente con infección por el VIH. Desde que se editaron las primeras “Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en niños”, se ha trabajado conjuntamente con las diferentes sociedades científicas pediátricas con el objeto de actualizar estas recomendaciones y con el compromiso de revisarlas con periodicidad, publicándolas en las páginas web de dichas Sociedades científicas y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)<sup>1-5</sup>.

El objetivo de estas recomendaciones es dar a conocer a los profesionales que tratan a niños con infección por el VIH y a la comunidad científica una guía práctica de TAR en niños, más que realizar una revisión sistemática de la evidencia actual disponible respecto al TAR en el niño infectado por el VIH en nuestro medio. Una información actualizada más detallada está disponible<sup>1,2</sup>, incluyendo la específica para niños en países vías de desarrollo<sup>6</sup>. Con ello se pretende que se puedan ajustar las bases y modos de actuación terapéuticas de un modo individualizado, teniendo en cuenta la evidencia actual disponible respecto al TAR en el niño infectado por el VIH. Para todos aquellos aspectos tanto de tratamiento como de prevención que estén recogidos en otros documentos el lector será remitido a sus respectivas páginas/citas.

Los fundamentos teóricos en los que se ha basado este documento son los siguientes:

1. La identificación, previa a la gestación o durante las primeras semanas del embarazo, de las mujeres infectadas por el VIH es fundamental para realizar un tratamiento óptimo de la madre infectada, (de su descendencia) y prevenir la transmisión vertical del VIH. Todas las mujeres infectadas embarazadas deben ser asesoradas en relación con la necesidad de realizar TAR para la infección o prevención de la transmisión y el posible efecto de los FAR en el feto y recién nacido.
2. El mejor medio para determinar la seguridad y eficacia del TAR en gestantes infectadas y sus recién nacidos y en los lactantes, los niños y los adolescentes infectados son los ensayos clínicos.
3. Debe regularizarse la colaboración entre la industria farmacéutica, los profesionales expertos y los gobiernos, para garantizar la disponibilidad de formulaciones pediátricas de los nuevos fármacos al mismo tiempo en que estos estén siendo valorados en adultos.
4. Aunque algunos datos sobre la eficacia en niños de los FAR pueden ser extrapolados de los resultados obtenidos en ensayos realizados en adultos; es necesario realizar concomitantemente ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos infectados, con el fin de determinar el efecto del tratamiento incluyendo el crecimiento, el desarrollo, y las manifestaciones neurológicas asociadas al VIH. Sin embargo, la ausencia de estos ensayos clínicos no debe impedir, cuando sea necesario, el uso de los FAR aprobados en los niños infectados.
5. Todos los FAR aprobados para el tratamiento de la infección por el VIH pueden ser administrados en niños, cuando sea preciso, independientemente de las indicaciones de la ficha técnica, teniendo en cuenta la información existente de PK de los preparados disponibles, su seguridad y eficacia.
6. La atención de los niños infectados y de sus familias precisa de un equipo multidisciplinar compuesto por médicos, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, farmacéuticos y especialistas en nutrición.

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

12. La toxicidad de los FAR a corto, medio y largo plazo es un factor limitante que ha de ser especialmente tenido en cuenta en los niños y adolescentes infectados que reciben TAR.
13. Hay diversas pautas de TAR que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de factores como tolerabilidad y seguridad, posología, adherencia, tratamientos previos, resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y coste, así como las preferencias del médico o paciente.
14. Todos los niños infectados menores de un año de edad iniciarán TAR independientemente de su situación clínica, inmunológica y virológica. En niños de más edad asintomáticos, la recomendación de iniciar el TAR cuando la cifra de CD4 desciende por debajo de un determinado dintel, no exactamente determinado y que va cambiando según las evidencias hacia un inicio más precoz, se debe fundamentalmente al riesgo de los efectos secundarios, a las dificultades de adherencia y a la posibilidad de desarrollo de resistencias<sup>1,2</sup>.

## 1.2 Metodología

Debido a la complejidad creciente en el tratamiento de la infección por el VIH pediátrica, el Panel lo integran clínicos expertos en la atención de estos niños y en el uso del TAR. Cada miembro del Panel ha emitido una declaración de conflicto de intereses. Los componentes del Panel se han dividido en grupos formados por redactores y consultores para actualizar cada capítulo. Tres miembros del panel actúan como coordinadores.

Para la elaboración de estas guías cada redactor ha revisado los datos científicos y trabajos pediátricos publicados o comunicados en los últimos años, así como aquellos más antiguos que por su relevancia sean imprescindibles consultar. Se analizaron tanto resultados de ensayos clínicos finalizados, como estudios de metanálisis, guías pediátricas de tratamiento del VIH en la red, revisiones de series pediátricas y estudios de cohortes. Se utilizaron las bases de datos: *Medscape Medline Search*, *Entrez-Pub-Med*, *Grateful Med V26.3*, *Med Web Plus Subjects*, empleado palabras de búsqueda (español e inglés): niños,



adolescentes, VIH, sida, antirretrovirales, guías, CD4, carga viral. La fecha de búsqueda ha sido hasta septiembre de 2015. Con esta recopilación el redactor realiza su capítulo y somete sus aportaciones a los consultores consensuando las aportaciones. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento. El documento se consensua en una reunión (presencial o audioconferencia) de todo el panel. Si con posterioridad se publicará alguna información considerada por los miembros del panel como relevante, se incluiría. Tras ello, el documento se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales, los pacientes o los que estén interesados puedan sugerir cambios o matices que el Panel *a posteriori*, puede aceptar o no.

En este documento la fuerza de la recomendación y la gradación de las pruebas que la sustentan se han basado en las recomendaciones de elaboración de guías basadas en la evidencia, con adaptación del modelo sugerido por la IDSA (*Infectious Disease Society of America*) y empleado en la elaboración de otras guías de TAR en pediatría. La asignación de los grados de evidencia de las recomendaciones se ha clasificado en 3 grupos para la fuerza de la recomendación (A: siempre; B: en general; C: opcionalmente) y según la calidad de la Evidencia (I: Existencia de buenos estudios aleatorizados controlados; II: Otros estudios publicados; III: Opinión de expertos)<sup>7</sup>.

## Referencias

<sup>1</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso Mayo 2015.

<sup>2</sup> PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. PENTA steering committee. HIV Med 2015 (en prensa).

<sup>3</sup> Tratamiento con antirretrovirales en el niño infectado por el VIH. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. 2ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo 1997; 11:1-12.

<sup>4</sup> Ramos JT, De José MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Muñoz-Fernández MA, et al. Actualización de las recomendaciones de la SEIP/AEP/Plan Nacional sobre el sida, respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microb Clin* 2005; 23: 279-312.

<sup>5</sup> Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). [www.msssi.es](http://www.msssi.es). Acceso Octubre 2014.

<sup>6</sup> WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Disponible en

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1). Acceso Mayo 2015.

<sup>7</sup> Kish MA, Infectious Diseases Society of A. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001; 32:851-4.

## **2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO PARA GUIAR EL TAR**

### **2.1 Evaluación clínica.**

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH en lactantes y niños son variadas y a menudo inespecíficas. La linfadenopatía, frecuentemente asociada a hepatoesplenomegalia, puede ser un signo precoz de infección. La candidiasis oral, la falta de medro y el retraso en el desarrollo son formas comunes de presentación durante el primer año de vida. Las condiciones definitorias de SIDA más comunes observadas en las cohortes americanas de infección vertical del VIH son la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, las infecciones bacterianas recurrentes, el síndrome de emaciación, la esofagitis candidiásica, la encefalopatía VIH y la infección por CMV<sup>1</sup>.

Los hechos que han tenido el mayor impacto en la historia natural de la infección por el VIH son la disponibilidad y el empleo de TAR y el inicio precoz de TAR en lactantes infectados por el VIH<sup>2,3</sup>.

Sin tratamiento la historia natural de la infección por el VIH se caracteriza por la inmunosupresión progresiva, secundaria a la depleción de linfocitos CD4 que causa el VIH, de manera que los portadores quedan expuestos a infecciones oportunistas (IO) y otras enfermedades relacionadas con el VIH. La mayoría de los niños con el VIH muestran progresión a SIDA o muerte antes de los 5 años de edad<sup>2</sup>.

Los niños pueden seguir dos patrones básicos de progresión en la infección no tratada: una progresión rápida a enfermedad alcanzando estadios clínicos e inmunológicos graves en los dos primeros años de vida, o una progresión lenta más común con deterioro clínico e inmunológico progresivo a lo largo de la primera década de vida. El momento de transmisión madre-hijo parece ser un importante determinante de la progresión de la enfermedad. Los niños que se han infectado durante el primer o segundo mes de vida tienen una tasa de mortalidad más elevada a los 12 meses que aquellos que se infectan

más tardíamente. La rapidez de la progresión es inversamente proporcional a la cifra de CD4 de la madre y más marcada en lactantes con infección intrauterina. Otros factores como la aparición precoz de alteraciones relacionadas con infección por el VIH, falta de medro, y adenopatías generalizadas, muestran poco valor pronóstico, sin embargo la neumonía intersticial linfoide se asocia con enfermedad más leve<sup>4,5</sup>.

En la evaluación clínica del niño portador del VIH es fundamental su clasificación clínica e inmunológica. En 2014 los CDC realizaron una revisión de su definición de caso de infección por el VIH haciéndola aplicable a todos los grupos de edad, de manera que además de permitir monitorizar la progresión de la infección y planificar medidas preventivas y cuidados, sirviera de base para la toma de decisiones clínicas en pacientes concretos<sup>4</sup>. La revisión de 2014 clasifica la infección por el VIH en todos los grupos etarios en estadios 1, 2 y 3 sobre la base del recuento absoluto de CD4, excepto en el caso de la persona que refiera una IO definitoria de estadio 3 (p.e. SIDA). El valor porcentual de CD4 se emplea únicamente cuando no se disponga de su recuento absoluto. Los criterios específicos para los diferentes grupos de edad (<1 año; 1-5 años y  $\geq 6$  años) quedan reflejados en la tabla adjunta (**Tabla 1**). Si se desconoce la cifra de CD4 se clasifica como estadio desconocido. Si se refieren IO definitorias de estadio 3, se clasificará como tal aunque no se conozcan las cifras de CD4<sup>4</sup>.

El estadio 0 es un nuevo estadio que indica infección reciente y permite la monitorización adecuada de los casos de adultos o adolescentes diagnosticados recientemente. En esta población, el estadio 0 es el periodo de mayor contagiosidad con cargas virales más elevadas. El criterio de estadio 0 es independiente de los criterios empleados para otros estadios<sup>4</sup>.

La OMS utiliza criterios clínicos e inmunológicos para clasificar a los pacientes con una infección confirmada por el VIH en laboratorio<sup>5</sup>. Sus estadios clínicos clasifican en 4 estadios la situación clínica individual desde asintomático a gravemente sintomático. La clasificación de la OMS también incluye criterios para el diagnóstico presuntivo de infección avanzada por el VIH y de exposición al VIH sobre la base de criterios clínicos, de manera que los profesionales que ejercen en áreas de recursos limitados puedan iniciar TAR

antes de que pueda disponerse del diagnóstico de laboratorio definitivo. Además, la posibilidad de categorizar a los pacientes se mantiene una vez iniciada la terapia, de manera que ante una mejoría o empeoramiento las opciones de tratamiento puedan ser reevaluadas.

La clasificación inmunológica de la OMS tiene 4 categorías: ninguna o no significativa, leve, moderada y grave. El sistema de clasificación inmunológica de la OMS se basa en la edad y utiliza el valor porcentual de CD4 hasta los 5 años de edad. La OMS no emplea el parámetro de carga viral debido a su inaccesibilidad en la mayor parte de las áreas con recursos limitados<sup>5</sup>.

En nuestro medio, tras la confirmación analítica de la condición de infección por el VIH, los niños portadores del VIH y sus cuidadores deben inicialmente completar una historia clínica que incluya determinados aspectos médico-sociales personales y familiares (perinatales, inmunización, nutrición, ambiente psicosocial, etc...) y un examen físico completo que comprenda aspectos de especial relevancia para su condición (TA, retraso del crecimiento, microcefalia, problemas físicos y sociales, desarrollo psicomotor, etc...)<sup>6,7</sup>.

El control analítico inicial debería incluir hemograma, bioquímica, análisis de orina, subpoblaciones linfocitarias, carga viral, estudio de resistencias genotípico, serología de virus hepatotropos, Mantoux/IGRA, y Rx tórax. Otras pruebas basales dependerán de la situación clínica del paciente y del recuento de CD4. En situaciones avanzadas (<25% en < 5 años y < 200 en  $\geq$ 5 años), está indicado fondo de ojo. Otras pruebas a considerar, según la historia epidemiológica, clínica y situación inmunológica incluyen cribado de ETS, densitometría ósea, ecocardiograma y posible RMN cerebral. Esta información permitirá además revisar posibles alteraciones relacionadas (anemia, leucopenia, trombopenia, hiperglucemia, niveles de transaminasas y creatinina, hipoalbuminemia), evaluar el riesgo individual de IO y contribuir a decidir el momento de inicio de TAR<sup>6,7</sup>.

Un equipo multidisciplinar procura la mejor atención y seguimiento, y debe incluir al pediatra infectólogo, enfermera, auxiliar clínica, psicólogo, trabajador social, farmacéutico hospitalario, nutricionista, ginecólogo e internista.

El esquema general de monitorización debe adaptarse a la situación virológica, inmunológica y/o clínica individual y a otras circunstancias, como la pauta de TAR recibida. Los niños que no reciben TAR deben realizar reevaluaciones periódicas tanto clínicas, incluyendo una valoración del crecimiento y desarrollo, como analíticas (cada 3-4 meses con hemograma, bioquímica, recuento de CD4, carga viral y cada 6-12 meses análisis de orina). En ocasiones en que los CD4 estén próximos al umbral de inicio y/o la carga viral sea elevada, las revisiones se deberían programar con intervalos más cortos. En el caso de decidir iniciar TAR debe realizarse previamente una preparación para la adherencia y si se prescribe una pauta que incluya ABC debe además solicitarse previamente el haplotipo HLA-B5701. La mayoría de los expertos recomiendan un primer control clínico-analítico entre las 2 y 4 semanas desde el inicio del TAR. Deben evaluarse los resultados de acuerdo con la pauta recibida. El descenso de la carga viral tras el inicio de TAR puede ser más lento en niños por sus cifras iniciales más elevadas pero generalmente a las 4-8 semanas suele ser significativo. El seguimiento posterior además de la valoración de la eficacia, comprenderá la tolerabilidad, los posibles efectos secundarios y la adherencia. Los controles clínicos posteriores se realizarán como mínimo cada 3-4 meses<sup>6,7</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *En la evaluación clínica inicial del niño infectado por el VIH es fundamental su clasificación clínica e inmuno-virológica (A-II).*
2. *La clasificación clínica e inmunológica permite monitorizar la progresión de la infección por el VIH y planificar medidas preventivas y cuidados, sirviendo de base para la toma de decisiones clínicas en pacientes concretos (A-II).*
3. *El esquema general de monitorización debe adaptarse a la situación virológica, inmunológica y/o clínica individual y a otras circunstancias, como la pauta de TAR recibida (A-II).*

## Referencias

- <sup>1</sup> Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2009; 9:140.
- <sup>2</sup> Peacock-Villada E, Richardson BA, John-Stewart GC. Post-HAART outcomes in pediatric populations: comparison of resource-limited and developed countries. *Pediatrics* 2011; 127:e423.
- <sup>3</sup> Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2233-44.
- <sup>4</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection-- United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1.
- <sup>5</sup> World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007, 1-48.
- <sup>6</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso Mayo 2015.
- <sup>7</sup> PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. PENTA steering committee. *HIV Med* 2015 (en prensa).

## 2.2. Evaluación de laboratorio y otros estudios complementarios

### 2.2.1. Linfocitos T CD4

El recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral plasmática (CVP) son los dos marcadores que se han utilizado desde el inicio del seguimiento de los niños con el VIH por transmisión vertical, siendo esenciales para seguir la respuesta al tratamiento antirretroviral (TAR) y la progresión de la infección por el VIH-1.

En la historia natural de la infección, la mayor caída de CD4 sucede en el primer año de vida (250 linfocitos/mm<sup>3</sup>/año), disminuyendo entre 1 y 6 años (73 linfocitos/mm<sup>3</sup>/año). A partir de los 6 años el descenso de CD4 es similar al de adultos (60 células/mm<sup>3</sup>/año)<sup>1,2</sup>. El valor predictivo de los CD4 es menor en recién nacidos y niños pequeños, por el solapamiento entre progresores rápidos y lentos. Debido a las variaciones en el número total de CD4 en la infancia, hasta la edad de 6 años se debe utilizar el porcentaje de CD4 para monitorizar la progresión de la infección, aunque con recuentos de CD4 <3.000 se debe ser cauto en la interpretación<sup>3</sup>. No hay un punto de corte del porcentaje de CD4 que determine la evolución a sida o muerte, especialmente en niños menores de 1 año, siendo el riesgo de progresión a SIDA superior que en los niños de mayor edad, independientemente del estadio inmunológico<sup>4-6</sup>.

El recuento de CD4 proporciona información sobre el funcionamiento del sistema inmunológico del niño con el VIH. La cuantificación de los CD4 establece los umbrales para el inicio y supresión de profilaxis en IO y para valorar cuándo iniciar el TAR. Aunque el TAR ha hecho que se mantenga estable el número de CD4, en la mayoría de los niños, el valor absoluto de CD4 es un marcador importante de progresión clínica y se debe utilizar siempre, incrementando su utilidad a partir de los 6 años de edad<sup>7,8</sup>. En niños menores de 6 años, también se debería tener en cuenta el porcentaje al inicio del TAR. Con el TAR, se observa un incremento mantenido de CD4<sup>9,10</sup>. Estos cambios cuantitativos están acompañados de cambios cualitativos en la respuesta inmune y disminución del riesgo de padecer IO, aunque algunas IO pueden ocurrir en niños con valores de CD4 altos<sup>11-13</sup>.

Hasta hace muy poco, la práctica clínica para seguir los TAR de los individuos con el VIH infectados por otras vías de transmisión distinta a la vertical, se apoyaba en el recuento de CD4 y CVP realizados en la misma muestra, al mismo tiempo cada 3 meses. La disponibilidad de ARV menos tóxicos y más potentes ha contribuido a que la mayoría de estos los individuos con el VIH reciban TAR de manera más precoz, y ha permitido reducir la frecuencia del seguimiento inmunológico a los pacientes con carga viral indetectable, lo que está bien definido en las guías de adultos<sup>14</sup>.

En niños, en caso de supresión de replicación viral durante al menos un año, estadio clínico estable, cifra de CD4 por encima del riesgo de IO y buena adherencia se podría considerar realizar controles seriados de CD4 más espaciados, que podrían ser cada 6 meses<sup>15,16</sup>. Sin embargo esto es difícil de aplicar en una gran proporción de niños, ya que muchas veces tienen repunte de CVP, y en adolescentes que a veces dejan de tomar la medicación. Sólo se podría aplicar en niños mayores de 6 años que tuvieran una alta adherencia al TAR. En niños/adolescentes con el VIH en TAR que no mantienen CVP suprimida se deben monitorizar los linfocitos CD4 cada 3-4 meses.

## **Recomendaciones**

1. *La valoración inmunológica se debe basar en el recuento de CD4. En niños menores de 6 años tanto el porcentaje como el número absoluto de CD4 determinan la situación inmunológica de los (A-II).*
2. *Los linfocitos CD4 son marcadores predictores potentes en los niños/adolescentes, independientes de progresión clínica y de respuesta al TAR, y por ello se deben monitorizar periódicamente, al menos cada 3-4 meses, en la mayoría de los pacientes (B-II).*
3. *En niños/adolescentes que no estén tratados por alguna circunstancia, se debe hacer un seguimiento de los CD4 cada 3 meses, como máximo, con el objetivo de saber cuándo iniciar el TAR y si es necesario profilaxis para IO. (B-III).*
4. *El recuento de CD4 se debe controlar con mayor frecuencia cuando se produce un cambio en el estadio clínico del niño/adolescente o cuando la CVP no está suprimida. (B-III).*

## **Referencias**

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, et al. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000; 47: 509-15.

<sup>3</sup> Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos JT, Gibb D. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS; European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children. *HIV Medicine* 2004; 5: S61-86.

<sup>4</sup> Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. *AIDS* 2006; 20:1289-94;

<sup>5</sup> Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA *et al.* The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 1029-38;

<sup>6</sup> Resino S, Bellón JM, Gurbindo D et al. Viral Load and CD4+ T-Cells response to HAART in HIV-infected children: an Observational Study. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1216-25

<sup>7</sup> Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, et al. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000; 47: 509-15.

<sup>8</sup> Boyd K, Dunn DT, Castro H, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study, *AIDS*. 2010; 24: 1213-7.

9-Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism?. *JAMA* 1998; 280: 72-7.



<sup>10</sup> Palladino C, Briz V, Bellón JM, et al. Determinants of highly active antiretroviral therapy duration in HIV-1-infected children and adolescents in Madrid, Spain, from 1996 to 2012. *PLoS One* 2014;9:e96307

<sup>11</sup> Briz V, León-Leal JA, Palladino C, et al. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 273-7

<sup>12</sup> Valentine ME, Jackson CR, Vavro C et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 18-23.

<sup>13</sup> Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al, with the Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000;14: 971-8.

<sup>14</sup> Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso Mayo 2015.

<sup>15</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso Mayo 2015.

<sup>16</sup> PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. PENTA steering committee. *HIV Med* 2015 (en prensa)

### **2.2.2. Carga viral plasmática**

La CVP confirma la infección. La CVP es una herramienta de soporte a la evaluación clínica muy útil para decidir el inicio y el seguimiento del TAR en niños. Es la técnica de laboratorio recomendada para confirmar la falta de respuesta al tratamiento. Hay diferentes métodos en el mercado para medir la CVP<sup>1</sup>. Aunque todos presentan una buena correlación entre sí, es posible encontrar diferencias de hasta 0.3 log<sub>10</sub>, e incluso mayores de 1 log<sub>10</sub>, al medir un mismo espécimen por dos ensayos diferentes (4), sobre todo en ciertas variantes del VIH-1. Por otra parte, valores de CVP con diferencias menores a 0.7 log<sub>10</sub> en niños menores de 2 años y menores de 0.5 log<sub>10</sub> en mayores de 2 años deben considerarse normales debido a la variabilidad biológica del paciente<sup>2</sup>.

Es de destacar que debido a la inmadurez inmunológica del niño se observan CVP significativamente más altas que en el adulto y por tanto tras el inicio del TAR pueden ser necesarios más de 6 meses para alcanzar la supresión virológica. Este hecho obliga a ser cautelosos en la interpretación de resultados en los primeros meses del tratamiento. Tanto las guías del NIH como las PENTA proponen un seguimiento estrecho tras el inicio del TAR, con un primer control a los 2-4 semanas y posteriormente cada 3-4 meses<sup>3,4</sup>.

Se define fracaso virológico a la existencia de CVP detectable (>50 copias/ml) tras 24 semanas del inicio del TAR, aunque en los lactantes con CVP basal muy elevada puede tardar más tiempo; o aquella situación en la que tras alcanzar la indetectabilidad, la CVP vuelve a ser > 50 copias/ml en dos determinaciones consecutivas (separadas por 2-4 semanas). Se debe asegurar la adherencia al TAR, y repetir la CVP con lo que se ayudará al clínico a discriminar entre fallo al tratamiento y la falta de adherencia al mismo.

La selección de un punto de corte de 1000 copias/ml para definir fallo al tratamiento se debe a las siguientes evidencias:

- Es posible detectar niveles intermitentes ("*blips*") o incluso niveles mantenidos de baja viremia (50-1000 copias/ml) en tratamientos efectivos no relacionados con mayor riesgo de fracaso antirretroviral<sup>5</sup>.
- El riesgo de transmisión de la infección y de la progresión de la enfermedad es muy bajo si la carga viral es inferior a 1000 copias/ml<sup>6,7</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *Se debe realizar una primera determinación de carga viral a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento, posteriormente cada 3-4 meses o con más frecuencia si se sospecha deterioro clínico, inmunológico o virológico (B-II).*
2. *El objetivo del TAR es alcanzar la supresión viral en las primeras 24 semanas de inicio del tratamiento (A-II).*
3. *Se debe utilizar un ensayo con un límite de detección de <50 copias/ml y continuar con el mismo ensayo durante el seguimiento del niño/adolescente (B-II).*
4. *Se debe consultar con un experto en infección por el VIH pediátrica ante la sospecha de fracaso virológico (B-III).*

## Referencias

- <sup>1</sup> Holguín A, López M, Molinero M, et al. Performance of three commercial viral load assays, Versant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA bDNA v3.0, Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1, and NucliSens HIV-1 EasyQ v1.2, testing HIV-1 non-B subtypes and recombinant variants. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2918-23.
- <sup>2</sup> Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Variation in plasma RNA levels, CD4 cell counts, and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1996; 174: 191-4.
- <sup>3</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso Mayo 2015.
- <sup>4</sup> PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. PENTA steering committee. *HIV Med* 2015 (en prensa).
- <sup>5</sup> Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 2001; 286: 171-9.
- <sup>6</sup> Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013; 8: e55747
- <sup>7</sup> Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1340-3.

### 2.2.3. Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales

Una de las estrategias para optimizar la eficacia y seguridad del TAR es la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de los fármacos (MTF)<sup>1</sup>, que permite mejorar la respuesta virológica<sup>2</sup> y la adherencia al TAR. Consiste en ajustar las dosis de los FAR según su concentración plasmática dentro de un margen terapéutico previamente definido para mejorar su eficacia y/o disminuir toxicidad<sup>3</sup>. Sin embargo, aún no se conocen bien esos rangos para cada FAR en niños y adolescentes<sup>2,4</sup>, ya que sus propiedades farmacocinéticas / farmacodinámicas se ven modificadas por los cambios fisiológicos propios de la infancia y adolescencia<sup>5</sup>.

No todos los FAR pueden ser monitorizados. Así, la MTF se limita a ITINN<sup>6,7</sup>, a IP<sup>8-9</sup>, a antagonistas de CCR5 y a inhibidores de integrasa<sup>10</sup>. No es un buen indicador de la actividad viral de los ITIAN, administrados como profármacos y con determinación compleja.

Numerosos factores del huésped, incluyendo sexo, edad, peso, estado nutricional, grado de hidratación, interacciones medicamentosas, factores genéticos, embarazo e insuficiencia hepática o renal, entre otros, pueden alterar los niveles plasmáticos de FAR. La técnica analítica más empleada para la MTF es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, *high performance liquid*

*chromatography*). A pesar de su posible utilidad teórica no suele estar disponible para la práctica clínica habitual.

### **Recomendación**

1. *La MTF no se recomienda para el control habitual del paciente pediátrico con el VIH, pero podría considerarse al inicio de TAR, cuando existe un fracaso terapéutico, una posible toxicidad por alguno de los FAR a monitorizar o posibles interacciones con medicamentos con repercusión clínica (B-III).*

### **Referencias**

<sup>1</sup> Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit.* 2011; 33(3): 265-74.

<sup>2</sup> Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50(3): 143-89.

<sup>3</sup> Nso-Roca AP, Larru B, Bellón JM, et al. Plasma antiretroviral levels in children with human immunodeficiency virus infection. Influence of sex and age. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 278-83.

<sup>4</sup> L'homme R, Warris A, Gibb D, et al. Children with HIV are not small adults: what is different in pharmacology? *Curr Opin HIV AIDS.* 2007; 2: 405-9.

<sup>5</sup> Guideline on the clinical development of medical products for the treatment of HIV infection. European Medicines Agency. 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/09/WC500150733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf).

<sup>6</sup> Chokephaibulkit K, Plipat N, Cressey TR, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children receiving an adult fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine. *AIDS* 2005; 19: 1495-9.

<sup>7</sup> Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, et al. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(6): 1336-9.

<sup>8</sup> Bouazza N, Urien S, Blanche S, et al., Concentration-response model of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(8): e213-8.

<sup>9</sup> Foissac F, Blanche S, Dollfus C, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir/r in HIV-1 infected children and adolescents. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72(6): 940-7.

<sup>10</sup> Larson KB, King JR, Acosta EP. Raltegravir for HIV-1 infected children and adolescents: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Adolesc Health Med Ther.* 2013; 4: 79-87.

#### **2.2.4. Resistencia del VIH frente a los fármacos antirretrovirales**

La alta tasa de replicación del VIH favorece el desarrollo de mutaciones en su genoma<sup>1</sup>. Las variantes del VIH resistentes han perdido parcial o totalmente la susceptibilidad a uno o varios FAR, seleccionándose si la supresión de la replicación viral por TAR es incompleta por mala adherencia, por una pauta inadecuada o por niveles insuficientes de fármacos en los regímenes.

No todas las mutaciones de resistencia (MR) tienen la misma importancia. Para cada FAR existen MR “primarias o principales”, que determinan resistencia farmacológica y suelen disminuir la capacidad replicativa (*fitness*) del virus<sup>2-4</sup> y otras MR “secundarias”, que contribuyen a la resistencia en menor medida, estando algunas presentes de manera natural en ciertas variantes del VIH-1<sup>5-7</sup>. Tanto las MR como los algoritmos para su interpretación se actualizan periódicamente<sup>8,9</sup>, siendo el más usado el de la Universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu/>).

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante dos tipos de técnicas<sup>10,11</sup>. Las genóticas detectan cambios específicos en la región codificante de las proteínas virales diana de los FAR transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y envuelta, y se usan en la rutina clínica al ser más rápidas y accesibles. También permiten caracterizar la variante del VIH. Las fenotípicas, más costosas, determinan la concentración del FAR que inhibe el crecimiento del virus en cultivo o por técnicas que emplean virus recombinantes, más rápidas y estandarizadas. Ambas técnicas presentan dificultad para detectar variantes resistentes con frecuencias menores del 15-20% en la población viral o con CVP menor de 1.000 copias/ml<sup>10,11</sup>. Actualmente existen métodos que detectan mutaciones en niveles de hasta 0.1-1%. La no detección de mutaciones no descartaría su presencia, ya que los virus resistentes minoritarios pueden estar enmascarados y seleccionarse posteriormente por el TAR<sup>12-14</sup>. Con el fin de optimizar el TAR, se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias en todo paciente pediátrico infectado al diagnóstico<sup>10-15</sup> y antes de iniciar el TAR si éste se difiere, por la posible transmisión de virus resistentes<sup>16</sup> así como en pacientes con fracaso virológico confirmado<sup>10,17,18</sup>.

Hay menos estudios de monitorización de resistencias transmitidas de madre a hijo<sup>16</sup> y adquiridas (pacientes pretratados)<sup>8</sup> en cohortes pediátricas que de adultos, habiendo sido recientemente revisados a nivel mundial<sup>19</sup>. Durante 1993-2010, la prevalencia global de MR transmitidas en la Cohorte de niños y adolescentes infectados por el VIH de Madrid, integrado en la Cohorte Nacional de pacientes pediátricos con infección por el VIH (CoRISPe), fue del 13,6%<sup>20</sup>, mayor que en la Cohorte de adultos de la Red de SIDA (CoRIS) durante 2007-2010 (8.6%)<sup>21</sup> o 2011-2013 (6.9%)<sup>22</sup>. En la cohorte pediátrica de Madrid las

infecciones por virus con triple resistencia a IP, ITIAN e ITINN fueron frecuentes entre 2000-2011, especialmente en los primeros años de dicho estudio<sup>23</sup>. Los adolescentes transferidos a unidades de adultos presentaron más MR que los no transferidos para la combinación IP+ITIAN (19% vs. 8.4%)<sup>24</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH en todos los pacientes pediátricos en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH, antes de iniciar TAR si éste se difiere y cuando se requiere cambiar el TAR por fracaso virológico confirmado (A-II).*
2. *La interpretación de las pruebas de resistencia debe incluir la revisión de la historia del TAR del paciente y de los test de resistencia previos (A-II).*
3. *La no detección de mutaciones no descarta la presencia de virus resistentes que pueden ser seleccionados posteriormente (A-II).*

### **Referencias**

- <sup>1</sup> Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, *et al.* HIV - 1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life - span, and viral generation time. *Science* 1996; 271(5255):1582 - 6.
- <sup>2</sup> Hu Z, Kuritzkes DR. Altered viral fitness and drug susceptibility in HIV-1 carrying mutations that confer resistance to nonnucleoside reverse transcriptase and integrase strand transfer inhibitors. *J Virol* 2014; 88: 9268-76.
- <sup>3</sup> Hsieh SM, Pan SC, Chang SY, *et al.* Differential impact of resistance-associated mutations to protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on HIV-1 replication capacity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 1117-22
- <sup>4</sup> Mesplède T, Quashie PK, Osman N, *et al.* Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. *Retrovirology* 2013;10:22.
- <sup>5</sup> Koning FA, Castro H, Dunn D, *et al.* Subtype-specific differences in the development of accessory mutations associated with high-level resistance to HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1220-36.
- <sup>6</sup> Martínez-Cajas JL, Pant-Pai N, Klein MB, *et al.* Role of genetic diversity amongst HIV-1 non-B subtypes in drug resistance: a systematic review of virologic and biochemical evidence. *AIDS Rev* 2008; 10: 212-23.
- <sup>7</sup> Alteri C, Artese A, Beheydt G, *et al.* Structural modifications induced by specific HIV-1 protease-compensatory mutations have an impact on the virological response to a first-line lopinavir/ritonavir-containing regimen. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2205-9.
- <sup>8</sup> Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, *et al.* 2014 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2014 ;22: 642-50.
- <sup>9</sup> [Guía de resistencias a los antirretrovirales 2013. Red de Investigación en SIDA \(RIS\). Disponible en: http://www.retic.ris.net/Portals/0/web2012/Plataformas/Resistencias/GuiaeResistencias/ Guia R\\_a\\_ARV\\_201302.pdf](http://www.retic.ris.net/Portals/0/web2012/Plataformas/Resistencias/GuiaeResistencias/ Guia R_a_ARV_201302.pdf)
- <sup>10</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A

Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso Mayo 2015.

<sup>11</sup> Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 47:266-85.

<sup>12</sup> Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis*. 2007;195:1402-10.

<sup>13</sup> Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, et al. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis* 2009; 199:693 - 701.

<sup>14</sup> Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, et al. Low frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011; 305:1327-35.

<sup>15</sup> WHO Generic Protocol for surveillance of initial drug-resistant HIV-1 among children < 18 months of age newly diagnosed with HIV. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75202/1/WHO\\_HIV\\_2012.17\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75202/1/WHO_HIV_2012.17_eng.pdf)

<sup>16</sup> Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Therapy* 2008; 12: 25-36.

<sup>17</sup> Johnson JA, Li JF, Wei X, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 2008; 5:e158.

<sup>18</sup> Estudio de resistencias antirretrovirales en el niño: del laboratorio a la clínica. Primera edición, Mayo 2001. Editorial Ananda Publisher. Imprime: ReproDigita. Depósito Legal: GR-764-2001. ISBN: 84-607-2319-4.

<sup>19</sup> Rojas Sanchez P, Holguín A. Drug resistance in HIV-1 infected pediatric population worldwide: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2032-42.

<sup>20</sup> de Mulder M, Yebra G, Navas A, et al. Trends in drug resistance prevalence in HIV-1-infected children in Madrid: 1993 to 2010 analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e213-21

<sup>21</sup> Monge S, Guillot V, Alvarez M, et al. Analysis of transmitted drug resistance in Spain in the years 2007-2010 documents a decline in mutations to the non-nucleoside drug class. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E485-90.

<sup>22</sup> Monge S, Guillot V, Alvarez M, et al. Clinically relevant transmitted drug resistance to first line antiretroviral drugs and implications for recommendations. *PLoS One*. 2012; 7: e9071

<sup>23</sup>-Rojas P, de Mulder M, Fernández-Cooke E, et al. "Clinical, immunological and virological follow-up in perinatally HIV-1 infected children and adolescents from the Madrid Cohort with triple-class antiretroviral drug resistant viruses. *Clin Microbiol Infect* 2015; 15: 290-6

<sup>24</sup> de Mulder M, Yebra G, Navas A, et al. High drug resistance prevalence among vertically HIV-infected patients transferred from pediatric care to adult units in Spain. *PLoS One* 2012; 7: e52155.

### **2.2.5. Determinación del alelo HLA-B\*5701**

Hasta un 5-12% de pacientes de raza blanca tratados con abacavir pueden desarrollar hipersensibilidad al fármaco comprometiendo su eficacia y aumentando el riesgo de complicaciones graves<sup>1</sup>. Diferentes estudios han relacionado esta hipersensibilidad con la presencia del alelo HLA-B\*5701 del complejo mayor de Histocompatibilidad humano clase I,B (HLA-B). El cribado de HLA-B\*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir puede predecir qué pacientes están en riesgo de desarrollar hipersensibilidad y por tanto en quienes se debe evitar su uso<sup>2</sup>. Un resultado negativo del test no debe sustituir

el juicio clínico ante la sospecha de hipersensibilidad. El estudio se debe hacer en sangre completa con EDTA. Las técnicas utilizadas se basan en la amplificación del gen por PCR y posterior hibridación con sondas específicas o mediante su caracterización por secuenciación.

### **Recomendación**

1. *Se debe analizar la presencia del alelo HLA-B\*5701 antes de iniciar tratamiento con ABC (A-II).*

### **Referencias**

<sup>1</sup> Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012 Aug;13(11):1285-306.

<sup>2</sup> Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reisfeld B, Scholfield NC, Lohitnavy M. Association of HLA-B5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2015;18:68-76

#### **2.2.6. Determinación del tropismo del VIH**

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

Existe una nueva generación de fármacos que son antagonistas de CCR5 y que presentan una actividad anti-VIH específica y potente *in vitro* y se muestran eficaces en individuos con el VIH-1 con tropismo R5<sup>1</sup>, pero no aportan ningún beneficio en individuos con el VIH-1 con tropismo X4, y tampoco están indicados cuando el tropismo es mixto R5X4. Por lo tanto, la determinación del tropismo en individuos con el VIH-1 previo al tratamiento con antagonistas de CCR5 es clave para la administración de este tipo de fármacos, recomendándose su uso en pacientes con el VIH con tropismo R5. Esto implica la necesidad de hacer un estudio fenotípico o genotípico del tropismo viral en individuos con el VIH-1 candidatos a tomar un fármaco antagonista de CCR5.



Aunque TROFILE es la única técnica validada clínicamente para identificar el tropismo por el co-receptor CCR5 en pacientes infectados por el VIH, se han puesto a punto otros métodos o algoritmos con los que también se define el genotipo/fenotipo del virus<sup>2-3</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *Antes de iniciar en el niño/adolescente un tratamiento con antagonistas de CCR5 se debe realizar un estudio del tropismo del VIH-1 (A-III).*
2. *Si se produce un fallo al TAR y este lleva un tratamiento con antagonista de CCR5 también se debe realizar un estudio del tropismo del VIH-1, para asegurarse que la no respuesta al TAR es un cambio en el fenotipo/genotipo del VIH-1 (A-III).*
3. *Se prefiere un ensayo fenotípico para la determinación del corrector utilizado por el VIH. Un ensayo genotípico se debe considerar como una alternativa (C-III).*

### **Referencias**

<sup>1</sup> Cooper DA, Heera J, Iye P, et al. Efficacy and safety of maraviroc vs. efavirenz in treatment-naive patients with HIV-1: 5-year findings. *AIDS* 2014; 28: 717-25.

<sup>2</sup> Schwalbe B, Hauser H, Schreiber M. A virus-envelope paired competitive assay to study entry efficiency of human immunodeficiency virus type 1 in vitro. *J Virol Methods* 2014; 205: 91-8.

<sup>3</sup> Briz V, García D, Méndez-Lagares G, et al. High prevalence of X4/DM-tropic variants in children and adolescents infected with HIV-1 by vertical transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 1048-52.

## **3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO**

### **3.1. Uso racional de antirretrovirales:**

El objetivo del TAR es asegurar la supervivencia y disminuir la morbimortalidad, evitando la progresión de la enfermedad, disminuyendo la transmisión del virus y limitando el efecto de la infección sobre posibles comorbilidades coexistentes. Debe conseguirse siempre una supresión viral completa, no solo para recuperar y preservar el sistema inmune, sino también para disminuir la morbimortalidad asociada a la infección y mejorar la calidad de vida.

El inicio del TAR nunca es una urgencia en los niños con infección por el VIH, si bien, en ciertas circunstancias debe considerarse su inicio precozmente (lactantes, tuberculosis y otras infecciones oportunistas). Antes del inicio de TAR deberán considerarse diferentes aspectos para conseguir mayor eficacia y minimizar el riesgo de fracaso y resistencias secundarias, limitando además posibles toxicidades.

En el caso del paciente pediátrico, han de incluirse en la valoración inicial aspectos tales como el crecimiento normal del paciente, su desarrollo puberal, neurológico y psicológico, así como el estilo de vida y posibles comorbilidades. La valoración del ámbito familiar y la implicación de los padres en el mismo son fundamentales para asegurar el éxito del tratamiento.

La adherencia al TAR es vital y conlleva a la supresión viral a largo plazo. Debe conseguirse y monitorizarse utilizando diferentes estrategias, siendo en éste punto muy importante la ayuda del equipo psicológico. Nunca ha de empezarse el tratamiento antes de que se confirme la motivación por parte de la familia y el propio paciente, asegurándose de que entienden perfectamente las implicaciones que éste tiene.

Gracias a los nuevos regímenes antirretrovirales que presentan un mejor perfil de tolerancia y menos efectos adversos, hoy en día se podría iniciar TAR más precozmente con cifras más altas de CD4 para evitar el deterioro del sistema inmune y limitar la continua inmunoadactivación y la senescencia derivada de la propia infección que conllevan a un envejecimiento acelerado.

Otra consideración para el inicio muy precoz de TAR es su posible efecto sobre el reservorio, con el fin de conseguir una potencial futura curación funcional.

Los pacientes deben ser pesados y tallados en cada visita, ajustando la dosis de antirretrovirales a su peso y/o superficie corporal. Este aspecto es fundamental en el primer año de vida donde, al menos en los primeros 6 meses, la monitorización clínica ha de ser mensual.

Debe elegirse la presentación más cómoda para el niño y los padres. El niño, en caso de que ya pueda entenderlo, debe conocer bien la dosificación y posibles efectos adversos. Los pacientes con edad suficiente para entenderlo

deben ser conscientes de por qué toman tratamiento y conocer total o parcialmente en diagnóstico según la edad.

### **3.2. Cuándo iniciar tratamiento antirretroviral.**

#### **A. Debe iniciarse terapia antirretroviral en los siguientes casos:**

- En todos los niños menores de 1 año de edad, aunque estén asintomáticos, e independientemente de la cifra de CD4 o carga viral<sup>1</sup>.
- En todo niño sintomático, que tenga manifestaciones clínicas asociadas al VIH englobadas en la categorías clínica CDC B ó C, incluyendo nefropatía por VIH<sup>2</sup>.
- En los niños mayores de 1 año de edad y asintomáticos, la decisión de iniciar o no TAR dependerá de la cifra de CD4<sup>3</sup>.
- 1-3 años: CD4  $\leq$ 1000 células/mm<sup>3</sup> o  $\leq$  25%.
- 3-5 años: CD4  $\leq$ 750 células/mm<sup>3</sup> o  $\leq$ 25%.
- 5 años: CD4  $\leq$ 500 células/mm<sup>3</sup> <sup>3,4</sup>
- La presencia de coinfección por hepatitis C es un indicación de inicio de TAR, ya que éste disminuye la progresión de la hepatitis.
- Todo paciente con infección por el VIH y tuberculosis deberá iniciar TAR, aunque el momento de inicio del mismo dependerá de la cifra CD4 que presente el paciente en ese momento, como se describe más adelante.

#### **B.- Podría valorarse el inicio de TAR en niños > 1 año de vida teniendo en cuenta algunas de las siguientes consideraciones:**

- En niños mayores de 5 años de edad y asintomáticos podría considerarse iniciar TAR cuando el paciente tiene un recuento mayor de 500 CD4 cel/mm, pero próximo a esta cifra<sup>3,4</sup>.
- Podría valorarse en niños con carga viral mayor de 100.000 copias/ml ya que el riesgo de progresión y deterioro inmune es mayor<sup>3,4</sup>.
- En niños entre 1-3 años deberá considerarse su inicio según el riesgo de

progresión a SIDA, teniendo en cuenta que en este rango de edad todavía siguen teniendo un riesgo de progresión en mayor que posteriormente<sup>3,4</sup>.

- En pacientes adolescentes y activos sexualmente, para disminuir el riesgo de transmisión de la infección por el VIH a la pareja/s; iniciándose siempre si se produce embarazo<sup>5,6</sup>.
- En presencia de cualquier síntoma que pueda deberse al VIH<sup>3,4</sup>.
- En caso de coinfección por virus de hepatitis B (especialmente si ésta precisa tratamiento), manifestaciones autoinmunes, tumores, retraso del crecimiento o del desarrollo puberal, deterioro neurocognitivo, infección primaria tras contacto sexual<sup>3-6</sup>.
- El inicio de TAR en niños menores de 1 año de edad debe considerarse lo antes posible independientemente de su situación inmunoviológica como demuestra el estudio CHER donde se objetivó un descenso de 4 veces en la mortalidad en niños menores de 3 meses y asintomáticos cuando se compararon con aquellos que iniciaron TAR con CD4 <25% o con estadio de la OMS 3 o 4<sup>1</sup>, mejorando también el neurodesarrollo de los mismos<sup>2</sup>. Esto se ha objetivado a su vez en menores de 3 meses en un importante estudio observacional del Grupo Colaborativo Europeo, donde se observó un mejor control de la viremia y mayores CD4 a los 12 meses de edad en aquellos niños que iniciaron TAR precoz<sup>3</sup>.
- No hay duda de que los pacientes sintomáticos o con enfermedades oportunistas han de iniciar tratamiento precozmente, si bien, no está del todo claro si ha de iniciarse inmediatamente o una vez que el paciente esté más estable, siendo preciso individualizar en cada caso.
- A la hora de valorar la cifra de CD4 para iniciar tratamiento antirretroviral ha de considerarse en menores de 5 años tanto el porcentaje como el número absoluto de CD4, siendo preferible este último a partir de los 5 años por ser mejor predictor de progresión. Es importante no esperar a que los CD4 alcancen las cifras consideradas para dicho inicio. Esto puede favorecer su inicio cuando ya haya un mayor deterioro inmune, puesto que la cifra de CD4 puede variar de una determinación a otra (3% en porcentaje y 30% en número absoluto).

- En los mayores de 1 año el TAR siempre está indicado si tienen sintomatología (categoría clínica B o C), o cuando los CD4 se acerquen a los dinteles en los que se aconseja tratamiento. El ensayo clínico PREDICT, en Tailandia y Camboya, evaluó cuando empezar el tratamiento en niños asintomáticos entre 1 y 12 años<sup>4</sup>. El ensayo aleatorizó a los niños a iniciar tratamiento inmediato o a retrasar el tratamiento hasta que los niños tenían el porcentaje de CD4 inferior al 15%. El ensayo no encontró diferencias en la tasa de progresión a SIDA o muerte durante las 144 semanas de seguimiento. En un análisis secundario se encontró que la talla era mayor en el grupo que iniciaba el tratamiento de manera precoz<sup>5</sup>. También se han extrapolado estudios de cohortes de adultos como el SMART<sup>6</sup>. En este ensayo se demuestra que el inicio del mismo entre 250-350 cel/mm<sup>3</sup> supone mejor evolución que cuando el TAR se demora, por lo que se aconseja siempre empezar tratamiento en este rango de CD4. Sin embargo, no existe tanto consenso con recuentos de CD4 mayores, si bien existe evidencia creciente del beneficio del TAR precoz. En el estudio START, más de 4.500 adultos infectados por el VIH y con cifras de linfocitos CD4 > 500/ml fueron aleatorizados a recibir TAR inmediato o a esperar hasta que la cifra se redujera a 350/ml. En un análisis intermedio llevado a cabo en marzo de 2015 - tras aproximadamente 3 años de seguimiento - se ha documentado una reducción del riesgo de sida, enfermedades graves no sida o muerte del 53% en los pacientes que iniciaron el TAR inmediatamente<sup>7</sup>.
- Las guías PENTA 2015 consideran que en mayores de 5 años se podría valorar el inicio de tratamiento entre 350-500 cel/mm<sup>3</sup><sup>8</sup>, si bien la OMS y las guías pediátricas del NIH recomiendan iniciarlo cuando los CD4 se acerquen a 500 cel/mm<sup>3</sup><sup>9</sup>, en consonancia con las recomendaciones de adultos<sup>10-11</sup>. Para ello se basan en estudios como el START, CASCADE o el NA ACCORD, donde se demuestra un mayor descenso de mortalidad cuando el TAR se inicia precozmente, con recuentos entre 350-500 células/mm<sup>3</sup>. No obstante, las guías PENTA consideran que son datos derivados de adultos y que no son extrapolables a niños y que por lo tanto no se puede todavía recomendar siempre el inicio de TAR con <

500cel/mm<sup>3</sup><sup>8</sup>. Dos ensayos recientemente comunicados en adultos intentan responder a la cuestión del beneficio del tratamiento precoz, el estudio START, antes referido, en países occidentales<sup>7</sup> y el estudio TEMPRANO, en el Africa subsahariana<sup>11</sup>, En el primero se compara la evolución de los pacientes en función del inicio de TAR con >500 células/mm<sup>3</sup> frente a inicio al llegar a 350 células/mm<sup>3</sup>, y el segundo se compara el tratamiento inmediato frente al tratamiento según guías vigentes de la OMS. En ambos se observan diferencias estadísticamente significativas con menor progresión en grupos de tratamiento precoz. En las guías de GESIDA de adultos del 2015, ya se recomienda el inicio de TAR con < 500 células/mm<sup>3</sup> y plantean la necesidad de esperar a nuevos estudios para determinar si se debería iniciar incluso con cifras mayores<sup>12</sup>.

- Si bien la carga viral no es definitiva a la hora de determinar el inicio del tratamiento, una carga viral por encima de 100,000 copias/ml debe hacernos valorar el inicio del tratamiento ya que existe más riesgo de descenso rápido de los CD4, al igual que podría valorarse en algunos casos de sintomatología CDC A.
- El riesgo de progresión a SIDA o muerte en 1 año puede estimarse usando el calculador online de PENTA ( <http://www.hppmcs.org/>).

### **Recomendaciones**

1. *El objetivo del TAR en niños y adolescentes debe ser alcanzar una supresión viral completa y mantenida para disminuir la morbimortalidad asociada a la infección, mejorar la calidad de vida y preservar el sistema inmune (A-II).*
2. *Debe iniciarse tratamiento:*
  - a. *En todos los niños menores de 1 año de edad, aunque estén asintomáticos, e independientemente de la cifra de CD4 o carga viral (A-I).*
  - b. *En todo niño sintomático, que tenga manifestaciones clínicas asociadas al VIH englobadas en la categorías clínica CDC B ó C, incluyendo nefropatía por el VIH (B-II).*

- c. *En los niños mayores de 1 año de edad y asintomáticos, la decisión de iniciar o no TAR dependerá de la cifra de CD4 (A-II).*
- d. *1-3 años: CD4  $\leq$  1000 células/mm<sup>3</sup> o  $\leq$  25%.*
- e. *3-5 años: CD4  $\leq$  750 células/mm<sup>3</sup> o  $\leq$  25%.*
- f. *5 años: CD4  $\leq$  500 células/mm<sup>3</sup>*
- g. *Podría valorarse en niños con carga viral mayor de 100.000 copias/ml ya que el riesgo de progresión y deterioro inmune es mayor (B-II).*

## Referencias

- <sup>1</sup> Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 2233-2244.
- <sup>2</sup> Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012; 26:1685-90.
- <sup>3</sup> Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS* 2009; 23:597-604.
- <sup>4</sup> Wongsawat J, Puthanakit T, Kanjanavanit S, et al, on behalf of the PREDICT Study Group. CD4 cell count criteria to determine when to initiate antiretroviral therapy in Human Immunodeficiency Virus Infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:966-8
- <sup>5</sup> Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, et al; PREDICT Study Group. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:933-941.
- <sup>6</sup> Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008; 197:1133-1144.
- <sup>7</sup> Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection The Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) study. *N Engl J Med.* 2015 (en prensa)
- <sup>8</sup> PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimising health in preparation for adult life. Bamford A, TurKova A, Lyall H, et al. PENTA Steering Committee. *HIV Med* 2015 (en prensa).
- <sup>9</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso Mayo 2015.
- <sup>10</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso mayo 2015.
- <sup>11</sup> The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015 (en prensa)
- <sup>12</sup> Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en [www.gesida.es](http://www.gesida.es). Acceso Mayo 2015.

### **3.2. Qué combinación de TAR debe utilizarse.**

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en niños en el momento actual consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un ITINN o un IP potenciado (**Tabla 2**). Habrá que valorar las características de cada paciente y realizar test de resistencias para elegir el tratamiento más óptimo. El inicio del tratamiento deberá ser supervisado, sobre todo en lactantes. Las dosis deben irse ajustando en cada visita por el continuo crecimiento de los niños.

#### **ITINN o Inhibidor de proteasa potenciado**

En la elección de ITINN o IP potenciado la evidencia disponible arroja resultados discordantes sobre todo en niños pequeños, en algunos no encontrando diferencias significativas y otros a favor de IP potenciado en respuesta virológica<sup>1,2</sup>. Por otra parte, la respuesta inmunológica y el incremento en el crecimiento son mejores en los que inician ITINN, apareciendo resistencia de manera más precoz al ITINN y esto se asocia a acumulación de resistencias a los ITIAN<sup>3,4</sup>.

#### ***Niños menores de 3 años:***

En el estudio IMPAACT P1060 realizado en países de recursos limitados en niños menores de 36 semanas, demuestra que el tratamiento de inicio con NVP comparado con LPV/r tiene mayor tasa de fracaso virológico o discontinuación del tratamiento a las 24 semanas, tanto en expuestos o no a NVP administrada al niño y a la madre en el parto, pero con mejor respuesta inmunológica y del crecimiento<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, el estudio europeo y de EE.UU. PENPACT-1 realizado en niños con una edad entre 0,1-17,8 años, no se encontraron diferencias en la disminución de la carga viral en el tratamiento de inicio entre un IP potenciado o un ITINN, sin embargo la resistencia al ITINN era seleccionada de manera precoz y esto condicionaba si persistía el fallo virológico a acumulación de resistencias a ITIAN, mientras que la aparición de resistencias en el grupo del IP potenciado no era frecuente<sup>3</sup>. La combinación ABC+3TC parecía ser protectora contra resistencias a ITIAN<sup>4</sup>.



En el estudio PROMOTE, ensayo clínico aleatorizado controlado realizado en Uganda con niños de 2 meses a 6 años, al igual que en el PENPACT-1 no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de niños con CVP < 400 copias/ml a las 48 semanas entre tratamiento de inicio con LPV/r o NVP. No encontraron diferencias en los efectos secundarios ni en la recuperación inmune<sup>5</sup>.

En el estudio de cohortes europeas EPPICC de niños que inician tratamiento antes de los 12 meses de edad, no encuentran diferencias en la respuesta virológica e inmunológica tras iniciar tratamiento con triple terapia entre IP potenciado y ITINN, sin embargo sí se demostró superioridad en aquellos niños que recibían 4 fármacos (3 ITIAN y NVP)<sup>6</sup>.

En el estudio ARROW, realizado en el África subsahariana, en niños de 3 meses a 17 años, también se observó como en el EPPICC, mejor respuesta inmunológica y virológica a las 36 semanas en aquellos niños que iniciaban tratamiento con 4 fármacos (3 ITIAN + NVP) vs. 3 fármacos (2 ITIAN + NVP) pero esta respuesta no se mantenía cuando se cambiaba a 3 fármacos<sup>7</sup>.

En el estudio NEVEREST realizado en Sudáfrica se estudia la estrategia, en niños expuestos previamente a NVP, que iniciaban tratamiento con LPV/r antes de los 24 meses de edad continuar con el mismo tratamiento o cambiar a NVP cuando tenían CVP indetectable, observándose tasas más bajas por debajo de 50 copias/ml en el grupo que cambiaba a NVP con respecto al que se mantenía con LPV/r, mejor respuesta inmunológica y del crecimiento<sup>8</sup>.

En general, los IP potenciados tienen mayor toxicidad metabólica, interacciones con otros medicamentos, suponen tomar más comprimidos y en el caso de LPV/r requiere una administración 2 veces al día y no puede administrarse en prematuros ni en menores de 14 días por efectos secundarios potencialmente graves<sup>9,10</sup>, sin embargo tiene alta barrera genética. Por otra parte la NVP presenta más facilidad de administración, mejor perfil lipídico, buena penetración en sistema nervioso central, con buena recuperación inmunológica y mejoría de los parámetros del crecimiento, sin embargo tiene una baja barrera genética.

### **Niños mayores de 3 años:**

Según el estudio PENPACT-1 no hay diferencias inmuno-virológicas en iniciar tratamiento con ITINN o IP potenciado. Habrá que tener en cuenta la tolerancia de los distintos fármacos, frecuencia de la administración de los mismos y la adherencia. Si sospechamos que va a existir una mala adherencia, sobre todo en adolescentes, sería preferible iniciar tratamiento con un IP potenciado de mayor barrera genética, posteriormente simplificando a un ITINN en terapia combinada.

### **Recomendaciones**

- 1. El tratamiento de elección de inicio en niños menores de 3 años es LPV/r, salvo en niños que no toleren dicho tratamiento, en quienes podría ser una alternativa NVP, sobre todo si no hay antecedentes de exposición previa a la misma. En mayores de 3 años el tratamiento de elección de inicio será tanto con ITINN o IP potenciado (A-I).*
- 2. Si se inicia tratamiento con NVP se deberá asociar a 3 ITIAN como estrategia de inducción-mantenimiento en niños menores de 12 meses o en niños de 1 a 3 años con alta carga viral (> 100.000 copias/ml) o signos de afectación del SNC incluyendo retraso del neurodesarrollo, lo que podría asociarse a una disminución del reservorio en SNC. (A-I)*

#### **3.2.1. ITIAN**

Se deberá elegir la combinación de 2 ITIAN teniendo en cuenta el perfil de resistencias, la toxicidad de los fármacos, la formulación, la frecuencia de las dosis, la edad y la existencia de formulaciones de terapia combinada.

#### **Niños menores de 12 años**

ABC + 3TC o FTC es la combinación preferida en menores de 12 años que tienen el HLA-B\*5701 negativo, ya que ha descrito la superioridad de esta combinación en supresión de la carga viral y crecimiento sobre ZDV + 3TC y ZDV + ABC en el estudio PENTA 5<sup>11</sup>. Esta combinación parece preservar susceptibilidad a ZDV<sup>12</sup>, mientras que iniciar tratamiento con ZDV puede

producir acumulación de mutaciones asociadas a análogos de timidina, TAMs<sup>4</sup>. ABC y 3TC pueden darse una vez al día en niños mayores de 3 meses, así ha sido demostrado en los estudios de farmacocinética realizados PENTA 13 y 15 y en estudio ARROW realizado en Uganda<sup>13-15</sup>. FTC puede ser utilizado indistintamente que 3TC, también una vez al día, ya que tiene una vida intracelular más prolongada que el 3TC.

En niños menores de 12 años con HLA-B\*5701 positivo, el tratamiento de elección sería ZDV + 3TC o FTC, ya que estos niños tienen riesgo de hipersensibilidad a ABC. El tratamiento con ZDV debe de administrarse 2 veces al día. En adolescentes existe tratamiento combinado AZT/3TC que puede facilitar la adherencia.

En la terapia en lactantes o niños pequeños con alta carga viral y/o afectación del SNC, en los que se utilice la cuádruple terapia de NVP con 3 ITIAN, los ITIAN indicados serían 3TC + ABC + ZDV.

### ***Niños mayores de 12 años***

TDF en comprimidos una vez al día puede utilizarse en niños mayores de 12 años, con peso superior a 35 kg y estadio puberal de Tanner 4 o 5, que no tengan insuficiencia renal u otros factores que afecten al hueso debido a su toxicidad renal y ósea. Debe tenerse en cuenta al utilizarlo que los niveles de TDF se ven aumentados cuando se combinan con IP potenciados. Podría utilizarse como terapia de inicio en niños más pequeños de 12 años si están co-infectados por VHB. Existen combinaciones de TDF/FTC que pueden ser utilizadas en > 35 kg y la combinación TDF/FTC/EFV en > 40 kg.

En niños mayores de 12 años o con peso superior a 30 kg se podría administrar una terapia combinada una vez al día que combina 3TC y ABC. Esta combinación 3TC + ABC ha demostrado menor eficacia virológica en pacientes adultos con CV mayor de 100.000 copias/ml que la combinación TDF + FTC, cuando el tercer fármaco era EFV o ATV potenciado con RTV<sup>16</sup>.

### ***Otras combinaciones alternativas de ITIAN***

En España no se debería iniciar tratamiento con d4T ni ddl debido a su toxicidad y disponer de otras pautas de tratamiento. Algunas pautas que podría utilizarse ocasionalmente serían: ZDV + ddl, ZDV + ABC y 3TC o FTC + ddl.

## **Recomendación**

1. *La pauta de elección en niños menores de 12 años, sería 3TC + ABC y en niños mayores de 12 años TDF + FTC o ABC + 3TC. D4T y ddl deberían evitarse como terapia de inicio por su toxicidad (AII).*

### **3.2.2. ITINN**

#### ***Niños menores de 3 años***

El único fármaco aprobado en Europa para niños menores de 3 años es la NVP. Actualmente se ha aprobado por la FDA el EFV espolvoreando las cápsulas en niños desde los 3 meses de edad, basado en un estudio de un modelo de farmacocinética en población pediátrica que incluye 3 estudios pediátricos y un estudio de comparación de adultos<sup>17</sup>. Las guías americanas recomiendan que generalmente el EFV no sea utilizado en menores de 3 años por su imprevisible biodisponibilidad. El ensayo IMPAACT P1070 ha encontrado una gran variabilidad de la farmacocinética en este grupo de edad en menores de 3 años, debido a un polimorfismo genético CYP2B6, por lo que en un futuro la realización previa al inicio de EFV del genotipo CYP2B6 podría permitir optimizar la dosis que se precisa en este grupo de edad<sup>18</sup>.

#### ***Niños mayores de 3 años***

En un estudio de una cohorte retrospectiva realizado en Bostwana en niños mayores de 3 años, se observó menor fracaso virológico en aquellos que iniciaban tratamiento con EFV comparado con NVP<sup>19</sup>.

En el estudio ARROW se comparó EFV y NVP en niños mayores de 3 años observándose a supresión virológica a corto plazo superior para EFV, pero a largo plazo dependía de la edad, obteniendo mejor supresión viral en niños menores de 10 años con EFV y en mayores de 10 años con NVP<sup>20</sup>.

En un metanálisis en adultos y niños que compara efectos adversos de EFV y NVP como terapia de inicio, EFV mostró menores efectos adversos e interrupciones del tratamiento que NVP, salvo los efectos secundarios en sistema nervioso central que eran mayores con EFV<sup>21</sup>.

EFV se debería evitar en adolescentes o mujeres adultas jóvenes con posibilidad de embarazo debido a estar clasificado según la FDA en categoría D (posiblemente teratogénico). NVP no debería utilizarse en adolescentes mujeres con CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup>, ni en varones adolescentes con CD4 > 400 células/mm<sup>3</sup> debido al aumento de hepatotoxicidad.

### **Recomendación**

1. *NVP es el ITINN de elección en menores de 3 años no expuestos a NVP. EFV es el ITINN de elección en mayores de 3 años, salvo en aquellos con alteraciones del neurodesarrollo o psiquiátricas, en quienes es preferible NVP (A-II).*

### **3.2.3. Inhibidores de la proteasa potenciado**

IP de elección: En niños son de elección los IP potenciados con RTV.

LPV/r es el único IP que incluye RTV en su formulación, lo cual favorece la adherencia. Es el IP de elección en menores de 6 años con la desventaja de tener que ser administrado 2 veces al día, ya que la pauta una vez al día no ha podido demostrar no inferioridad en supresión viral comparada a la pauta 2 veces al día en niños<sup>22</sup>. Debido a menor exposición a LPV/r en los lactantes la dosis se deberá ajustar según la ganancia ponderal con frecuencia<sup>23</sup>.

ATV/r se administra una vez al día y está aprobado para niños mayores de 6 años<sup>24</sup>. Ha demostrado en un ensayo clínico abierto PACTG 1020A eficacia virológica en niños mayores de 6 años<sup>25</sup>. Tiene la ventaja de tener menor repercusión en el perfil lipídico, produce aumento de bilirrubina indirecta con aparición de ictericia conjuntival, pero sin aumento de transaminasas.

DRV/r una vez al día como terapia de inicio en niños mayores de 12 años ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en un ensayo abierto<sup>26</sup>. En niños naïve menores de 12 años no está aprobado y la dosificación sería 2 veces al día, podría utilizarse como tratamiento alternativo en niños de 6 a 12 años sobre todo si tiene resistencia o intolerancia a otros IP.

IP alternativos: FPV/r podría ser un tratamiento alternativo con dosificación 2 veces al día, aprobado en Europa en niños mayores de 6 años, la FDA lo ha aprobado en mayores de 4 semanas, aunque no lo recomienda en menores de 6 meses debido a la baja exposición en este grupo de edad.

IP utilizados en circunstancias especiales: Los IP no potenciados se podrían utilizar sólo cuando RTV no es tolerado, pero se deberían monitorizar niveles de fármacos.

ATV sin RTV sólo en mayores de 13 años o con peso > 39 kg, y no debería utilizarse en combinación con TDF ya que su administración conjunta disminuye los niveles de ATV, se ha descrito menor respuesta virológica en adultos si se combina con ddl y FTC.

FPV sin RTV, sólo en casos muy seleccionados.

### **Recomendación**

1. El IP de inicio de elección será LPV/r en niños menores de 6 años, ATV en niños > de 6 años y DRV o ATV potenciados con RTV en mayores de 12 años **(A-II)**.

#### **3.2.4. Inhibidores de la integrasa**

RAL está aprobado en Europa para el uso en niños pretratados desde las 4 semanas de edad para tratamiento. El estudio IMPAACT P1066 ha demostrado en niños pretratados de 2 a 18 años, que este tratamiento se tolera bien y se obtiene buena respuesta virológica e inmunológica<sup>27</sup>. Esta medicación tiene como inconvenientes que precisa ser administrada cada 12 horas, baja barrera genética, teniendo a su favor que tiene pocas interacciones medicamentosas y buen perfil lipídico.

DTG ha demostrado ser eficaz y seguro en niños pretratados mayores de 6 años<sup>28</sup>, actualmente se va a iniciar un estudio europeo en niños naïve o pretratados (PENTA 20). Tiene como ventajas sobre RAL que se administra una vez al día y tiene mayor barrera genética.

En pacientes naïve existe indicación en adultos para tratamiento de inicio con RAL y DTG.

### **Recomendación**

1. *RAL y DTG se podrían considerar como tratamiento de inicio en niños > de 12 años, en circunstancias especiales (B-II).*

### **Referencias**

- <sup>1</sup> Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010; 363:1510-1520.
- <sup>2</sup> Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med* 2012; 36: 2380-2389.
- <sup>3</sup> PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 273-83.
- <sup>4</sup> Harrison L, Gibb D, Fiscus S, and the PENPACT 1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. HIV-1 Resistance After Randomized Virologic Switch at 1000 or 30,000 c/ml in Children. 21th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI); 2014; Boston, MA. Abstract 898.
- <sup>5</sup> Ruel T, Kakuru A, Ikilezi I, et al. Virologic and Immunologic outcomes between HIV-infected Ugandan children randomized to lopinavir/ritonavir or NNRTI. *J Acquir Immune Def Syndr* 2014; 65:535-41.
- <sup>6</sup> Judd A, Judd A, Goettbuenger T, Galli L, et al for The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPIC) study group in EuroCoord. Early antiretroviral therapy in HIV-1 infected infants in Europe, 1996-2008: treatment response and duration of first line regimens. *AIDS* 2011; 25: 2279-2287.
- <sup>7</sup> Arrow Trial team, Kekitiinwa A, Cook A, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet* 2013; 381(9875):1391-1403.
- <sup>8</sup> Coovadia A, Abrams EJ, Stehla R, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1082-1090.
- <sup>9</sup> Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 306:70-78.
- <sup>10</sup> McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, Aly AM, Jain SK, Patel JA. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:1127-1129.
- <sup>11</sup> Green H, Gibb DM, Walker AS, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007; 21:947-955.
- <sup>12</sup> Gibb D, Walker S, Kaye S, et al. Evolution of antiretroviral phenotypic and genotypic drug resistance in antiretroviral-naïve HIV-1-infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine or abacavir/zidovudine, with or without nelfinavir (the PENTA 5 trial) *Antiviral Therapy* 2002; 7: 293-303.
- <sup>13</sup> LePrevost M, Green H, Flynn J, et al. Adherence and acceptability of once daily Lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 533-537.
- <sup>14</sup> Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months. *Antivir Ther* 2010; 15: 297-305.

<sup>15</sup> Musiime V, Kasirye P, et al. Randomised comparison of once versus twice daily abacavir and lamivudine among 669 HIV-infected children in the ARROW trial. 20<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2013; Atlanta. Abstract 977.

<sup>16</sup> Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 2230-2240.

<sup>17</sup> Bertz R, Tafoya E, Chapel S, et al. Population pharmacokinetics of efavirenz in pediatric patients to inform dosing in children  $\geq$  3 months of age. 14th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy 2013. Amsterdam, The Netherlands. Abstract P18.

<sup>18</sup> Moore CB, Capparelli E, Samson P et al. PAACT P1070 team. CYP2B6 Polymorphisms Challenge Generalized FDA Efavirenz Dosing Guidelines in Children < 3 Yrs. 21st Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI); 2014; Boston, MA. Abstract 903.

<sup>19</sup> Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, et al. Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children. *JAMA* 2013;309 :1803-1809.

<sup>20</sup> Kekitiinwa A, Spyer M, Katuramu R, et al and the ARROW Trial Team. Virologic Response To Efavirenz vs Nevirapine-Containing ART in the ARROW Trial. 21st Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI); 2014; Boston, MA. Abstract 895.

<sup>21</sup> Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013, 27:1403–1412

<sup>22</sup> Lyall H, KONCERT Trial Team. Final Results of Koncert: A Randomized Noninferiority Trial of QD Vs BD LPV/r Dosing in Children. 21th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI); 2014; Boston, MA. Abstract 74LB.

<sup>23</sup> Chadwick EG, Pinto J, Yogev R, et al. Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:215-219.

<sup>24</sup> Deeks ED. Atazanavir: in pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs* 2012;14:131-41.

<sup>25</sup> Rutsein RM, Samson P, Fenton T, et al. Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. PACTG 1020. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 162-7

<sup>26</sup> Flynn P, Komar S, Blanche S. Efficacy and Safety of Darunavir/Ritonavir at 48 Weeks in Treatment-naïve, HIV-1-infected Adolescents. Results From a Phase 2 Open-label Trial (DIONE). *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:940–945.

<sup>27</sup> Nachman S, Zheng N, Acosta EP. Pharmacokinetics, Safety, and 48-Week Efficacy of Oral Raltegravir in HIV-1-Infected Children aged 2 Through 18 Years. *Clin Infect Dis* 2014;58:413-22.

<sup>28</sup> Viani RM, Alvero C, Fenton T. et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced HIV+ Children. 21th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI); 2014; Boston, MA. Abstract 901.

## **4. CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR) EN NIÑOS CON CARGA VIRAL PLASMÁTICA (CVP) INDETECTABLE**

### **4.1. Objetivos del cambio de un régimen de TAR eficaz:**

En la actualidad la gran mayoría de los niños con infección por el VIH reciben tratamiento antirretroviral. El tipo de TAR inicial se decide en función de la seguridad, eficacia y farmacocinética de los diferentes fármacos así como de las presentaciones disponibles adecuadas para la edad del niño. El cambio de un régimen de tratamiento antirretroviral eficaz, capaz de mantener la CVP



inferior a 50 copias/ml durante al menos seis meses, puede ser debido a motivos tales como:

- Simplificación, número de comprimidos, de dosis, o de intervalos para mejorar la adherencia.
- Mejorar la tolerabilidad y disminuir la toxicidad a corto y largo plazo.
- Cambio en los requerimientos de comida o líquidos.
- Minimizar las interacciones farmacológicas.
- Reducir costes.

Además, en pediatría, a medida que el niño madura aumentan las posibilidades terapéuticas gracias a la capacidad de deglutir comprimidos y a las indicaciones terapéuticas de antirretrovirales en edades posteriores. Cualquier cambio de TAR eficaz comparte el objetivo común y fundamental de mantener la CVP indetectable sin comprometer el futuro de otras alternativas terapéuticas.

#### **4.2. Cuándo se debe cambiar un régimen de TAR eficaz:**

El cambio es preventivo o proactivo cuando se realiza para evitar desarrollo de toxicidad grave o irrecuperable con el régimen actual. El cambio sería reactivo cuando se realiza con uno de los objetivos referidos en el epígrafe anterior. Antes del cambio es preciso revisar el historial de tratamiento del paciente (respuesta virológica, resistencias y efectos adversos).

#### **4.3. Consideraciones virológicas acerca del cambio de un régimen de TAR eficaz:**

En pacientes sin historia de fracasos virológicos, un nuevo TAR mantendrá con mucha frecuencia la carga viral suprimida. Sin embargo, si existen fallos virológicos previos se debe tener más cuidado y diseñar un régimen con combinación de fármacos que no reduzca la barrera genética, lo cual es de vital importancia cuando el régimen que se cambia incluye IP potenciados con RTV. Se debe diseñar una nueva pauta que tenga en cuenta una eventual resistencia archivada confirmada o bien sospechada gracias a la evaluación detallada de la historia de fracasos virológicos del paciente.

#### **4.4. Cambio de FAR de la misma clase**

##### **4.4.1. ITIAN**

Los principales estudios en este sentido se han centrado en la evitación de ITIAN potencialmente tóxicos y actualmente poco utilizados en los regímenes TAR estándar como d4T, ddl o AZT y en la optimización del TAR a pautas de tratamiento de administración única diaria especialmente con abacavir.

Así, Vigano y col<sup>1,2</sup> demostraron ya a mediados de la década de los 2000 que la sustitución de d4T por tenofovir (junto al cambio de lopinavir-ritonavir por efavirenz) se asociaba a un mejor perfil metabólico y a una menor alteración de la distribución del tejido graso manteniendo la eficacia antiviral. En su estudio más reciente sobre el tema, el mismo grupo ofrece datos prospectivos a ocho años que avalan esta estrategia<sup>3</sup>. En este mismo sentido, el grupo de Rosso<sup>4</sup> ensaya la misma propuesta de sustitución de ITIAN y evalúa la toxicidad mitocondrial y sobre la función tímica sin ser capaces de demostrar un beneficio significativo. En la misma línea, estudios recientes demuestran menor toxicidad hematológica asociado al uso de AZT cuando esta se compara con tratamientos que contienen d4T<sup>5,6</sup>.

De todos modos, la utilidad de estos estudios en la práctica clínica diaria en nuestro medio es escasa ya que d4T ya prácticamente no forma parte de ningún régimen ARV debido a los riesgos de toxicidad a largo plazo (ver apartados correspondientes).

Más interés tendrían los datos que aporta un estudio en marcha que evalúa la eficacia y seguridad del cambio de ZDV (y d4T) a TDF pendiente de publicación<sup>7</sup> que demuestra la no inferioridad de esta opción en términos de supresión virológica a pesar de unos mejores resultados del brazo estavudina/zidovudina.

Abacavir ha demostrado un mejor perfil de toxicidad mitocondrial respecto a AZT, ddl y d4T así como un mayor nivel de supresión virológica cuando se combina con 3TC respecto a AZT que permiten sugerir cambio terapéutico siempre que se haya descartado que el paciente no presenta el alelo HLA-B5701<sup>8,9</sup>. En este mismo sentido, en pacientes que reciben abacavir

dos veces al día y llevan más de 6 meses estables a nivel inmunológico y virológico se recomienda que se administre en una única dosis al día para facilitar la adherencia<sup>10</sup>.

#### **4.4.2. ITINN**

Aunque no se trata realmente de un cambio entre fármacos de la misma clase, son importantes los datos aportados por el estudio NEVEREST 3 que demuestran que es seguro el cambio de pacientes expuestos a NVP como parte de la profilaxis de la transmisión madre-hijo (PTMH) del VIH y que están recibiendo lopinavir-ritonavir como parte de su TAR a un régimen basado en efavirenz<sup>11</sup>. Resultados similares aporta un estudio de Kuhn que demuestra la posibilidad de un régimen basado en nevirapina en pacientes que la habían recibido como parte de la PTMH y actualmente recibían tratamiento con lopinavir-ritonavir<sup>12</sup>. Un estudio tailandés de reciente publicación demuestra la posibilidad de cambiar de efavirenz a nevirapina (ya que en ese país se dispone de combinaciones ZDV-3TC-NVP en un solo comprimido) con una pauta de escalada de dosis en una semana<sup>13</sup>. Estudios en adultos han demostrado la utilidad del paso de efavirenz a etravirina en pacientes con supresión virológica mantenida y efectos neuropsiquiátricos asociados a efavirenz<sup>14</sup>. Otra posibilidad de simplificación sería de regímenes con NVP o efavirenz a rilpivirina, existiendo de nuevo solo datos en el paciente adulto<sup>15</sup>.

#### **4.4.3. IP**

Aunque no hay datos concretos en población pediátrica para la simplificación de pacientes que reciben LPV/r dos veces al día, el paso a pautas con DRV o ATV potenciados con RTV administrados una vez al día se asocia con una pauta más sencilla, un menor número de comprimidos y un mejor perfil de efectos adversos así como una eficacia similar o superior en el paciente adulto por lo que es una pauta a valorar en esta situación debiéndose tener presente también criterios de farmacoeconomía<sup>16,17</sup>.

Respecto a la administración de LPV/r en pauta de una vez al día en pacientes estables que la reciben cada 12h no se recomienda de forma

general. A pesar de algunos datos favorables, se ha demostrado una AUC de LPV/r significativamente menor<sup>18,19</sup>, además el ensayo clínico PENTA 18 (KONCERT) no ha podido demostrar no inferioridad de la pauta de una vez al día<sup>20</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *A partir de los 7 años se considera que un paciente pediátrico debe sustituir las presentaciones en jarabe por comprimidos o cápsulas<sup>21</sup> (B-II).*
2. *De manera global, en los pacientes adolescentes con un estadio de Tanner  $\geq 2$  se planteará la simplificación de la pauta que reciba el paciente a una combinación de dosis fija con la posibilidad que se considere más adecuada para el paciente siempre que esté aprobada para esa edad (C-III).*

### **Referencias**

<sup>1</sup> Vigano A, Aldrovandi GM, Giacomet V, et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther* 2005;10:917-924.

<sup>2</sup> Vigano A, Brambilla P, Cafarelli L, Giacomet V, et al. Normalization of fat accrual in lipoatrophic, HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitor to efavirenz. *Antivir Ther* 2007;12:297-302.

<sup>3</sup> Fabiano V, Giacomet V, Vigano A, et al. Long-term body composition and metabolic changes in HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitors to efavirenz. *Eur J Pediatr* 2013;172:1089-96.

<sup>4</sup> Rosso R, Nasi M, Di Biagio A, et al. Effects of the change from Stavudine to tenofovir in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active antiretroviral therapy: studies on mitochondrial toxicity and thymic function. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:17-21.

<sup>5</sup> Aupibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Haematological changes after switching from stavudine to zidovudine in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2008;9:317-321.

<sup>6</sup> Singh A, Hemal A, Agarwal S, Dubey N, Buxi G. A prospective study of haematological changes after switching from stavudine to zidovudine-based antiretroviral treatment in HIV-infected children. *Int J STD AIDS.* 2014 Feb 10. doi: 10.1177/0956462414522986

<sup>7</sup> A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Comparing the Safety and Efficacy of Switching Stavudine or Zidovudine to Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Continuing Stavudine or Zidovudine in Virologically Suppressed HIV-Infected Children Taking Highly Active Antiretroviral Therapy." GS-US-104-0352. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00528957?term=Gilead+HIV+in+children>.

Último acceso: Mayo de 2014.

<sup>8</sup> Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002;359:733-740.

<sup>9</sup> Green H, Gibb DM, Walker AS, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007;21:947-955.

<sup>10</sup> Musiime V, Kasirye P, Naidoo-James B, et al. Randomised comparison of once versus twice daily abacavir and lamivudine among 669 HIV-infected children in the ARROW trial. 20<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2013; Atlanta, GA. Abstract 977..

<sup>11</sup> Coovadia A. Virologic efficacy of efavirenz maintenance therapy in nevirapine prophylaxis-exposed children. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston. Abstract 73.

<sup>12</sup> Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:521-30.

<sup>13</sup> Udomphanit T, Lumbiganon P, Rattanamanee S, et al. Switching from Efavirenz to Nevirapine in Children: 1-Week Dose Escalation Strategy. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2014, 30: 727-9.

<sup>14</sup> Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Etravirine as a Switching Option for Patients with HIV RNA Suppression: A Review of Recent Trials. *AIDS Res Treat.* 2014; 2014:636584. doi: 10.1155/2014/636584

<sup>15</sup> Allavena C, Dailly E, Reliquet V. Switching from tenofovir/emtricitabine and nevirapine to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2804-8

<sup>16</sup> Ucciferri C, Falasca K, Vignale F, Di Nicola M, Pizzigallo E, Vecchiet J. Improved metabolic profile after switch to darunavir/ritonavir in HIV positive patients previously on protease inhibitor therapy. *J Med Virol* 2013;85:755-9.

<sup>17</sup> Stephan C. Virological efficacy and safety of antiretroviral therapy-switch to atazanavir-based regimen: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2355-67.

<sup>18</sup> Chokephaibulkit K, Nuntarukchaikul M, Phongsamart W, et al. Once- versus twice-daily lopinavir/ritonavir tablets in virologically suppressed, HIV-infected, treatment-experienced children: comparative pharmacokinetics and virological outcome after switching to once-daily lopinavir/ritonavir. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2927-31.

<sup>19</sup> Foissac F, Urien S, Hirt D, et al. Pharmacokinetics and virological efficacy after switch to once-daily lopinavir-ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4320-5.

<sup>20</sup> Bastiaans DE, Forcat S, Lyall H, et al. PENTA 18, KONCERT Study Group. Pharmacokinetics of pediatric lopinavir/ritonavir tablets in children when administered twice daily according to FDA weight bands. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:301-5.

<sup>21</sup> Yeung VW, Wong IC. When do children convert from liquid antiretroviral to solid formulations? *Pharm World Sci* 2005;27:399-402.

## 4.5. Cambio de FAR de distinta clase

### 4.5.1. *IP a ITINN:*

Como se ha comentado previamente, los datos aportados por el estudio NEVEREST 3 demuestran que es seguro el cambio de pacientes expuestos a NVP como parte de la profilaxis de la transmisión madre-hijo (PTMH) del VIH y que están recibiendo LPV/r como parte de su TAR a un régimen basado en EFV<sup>1</sup>. Resultados similares aporta un estudio de Kuhn et al que demuestra la posibilidad de un régimen basado en NVP en pacientes que la habían recibido como parte de la PTMH y actualmente recibían tratamiento con LPV/r<sup>2</sup>. Estos datos han sido refrendados en una revisión reciente de la biblioteca Cochrane<sup>3</sup>.

En este mismo sentido, existen datos que demuestran un mejor perfil lipídico en pacientes que cambian de una pauta basada en LPV/r a una basada en NVP<sup>4-6</sup>. Existen datos similares para el cambio a EFV a partir de una pauta basada en IP<sup>7</sup>.

#### **4.5.2. IP a ITIAN**

Algunos estudios han demostrado la posibilidad de cambiar a una pauta sin IP y basada en tres ITIAN manteniendo la supresión viral y una buena situación inmunológica. De todos modos, no es una pauta que se recomiende actualmente y debería reservarse a pacientes con efectos secundarios graves asociados a IP sin la posibilidad de utilizar fármacos de otras familias, situación poco frecuente en la actualidad en nuestro medio<sup>8,9</sup>.

#### **4.5.3. IP a inhibidores de la integrasa**

Aunque no existen datos en pacientes pediátricos, la utilidad demostrada en algunos estudios con pacientes adultos, llevan a las guías americanas a proponer la posibilidad de cambiar pautas basadas en LPV/r a pautas con RAL siempre con dos ITIAN en niños pequeños debido a su mejor palatabilidad y mejor perfil lipídico<sup>10</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *A pesar de la existencia de múltiples estudios en el paciente adulto que demuestran la potencial utilidad de fármacos de las nuevas familias (inhibidores de la integrasa, inhibidores de la entrada) para generar regímenes terapéuticos que ahorren el uso de ITIAN, no existen datos en la población pediátrica que avalen esta práctica (C-III).*

### **Referencias**

<sup>1</sup>Coovadia A. Virologic efficacy of efavirenz maintenance therapy in nevirapine prophylaxis-exposed children. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston. Abstract 73.

<sup>2</sup> Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:521-30.

<sup>3</sup> Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 22;5

<sup>4</sup> Strehlau R, Coovadia A, Abrams EJ, et al. Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:369-76.

<sup>5</sup> Arpadi S, Shiao S, Strehlau R, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child.* 2013;98:258-64.

<sup>6</sup> Gonzalez-Tomé MI, Ramos JT, Mellado MJ, Gomez ML, Rojo P, Martin-Fontelos P. Outcome of protease inhibitor substitution with nevirapine in HIV-1 infected children. *BMC Infect Dis* 2008; 22;8:144.

<sup>7</sup> McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, Rathore M, Alvarez A; First Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003;111(3):e275-81.

<sup>8</sup> Pensieroso S, Romiti ML, Palma P, et al. Switching from protease inhibitor-based-HAART to a protease inhibitor-sparing regimen is associated with improved specific HIV-immune responses in HIV-infected children. *AIDS* 2006; 11;20(14):1893-6.

<sup>9</sup> Palma P, Romiti ML, Cancrini C, et al. Successful simplification of protease inhibitor-based HAART with triple nucleoside regimens in children vertically infected with HIV. *AIDS* 2007;21:2465-72.

<sup>10</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso Mayo 2015.

#### **4.6. Monoterapia con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (IP/r)**

La monoterapia con IP/r como estrategia de simplificación ha sido estudiada con el objetivo de minimizar la toxicidad a corto y largo plazo del tratamiento antirretroviral, preservar opciones futuras de tratamiento y disminuir costes.

En los ensayos clínicos realizados en adultos, la monoterapia con DRV + RTV o LPV/r mantiene supresión virológica en la mayoría de pacientes, siendo levemente inferior a la triple terapia<sup>1,2</sup>. Cuando existe fallo virológico, este ocurre con carga viral baja y la introducción de ITIAN conduce nuevamente a la supresión virológica. No se ha observado incremento en el riesgo de selección de resistencia a IP<sup>3</sup>. Aunque se ha descrito algún caso aislado de escape virológico en sistema nervioso central al igual que en pacientes con triple terapia<sup>4</sup>, no se ha demostrado un aumento del riesgo de deterioro neurocognitivo asociado al VIH en los estudios con monoterapia<sup>5,6</sup>.

La experiencia en pediatría se limita a pacientes en los que se simplificó el tratamiento a monoterapia sin grupo control. Los resultados son similares a

los de los estudios en adultos aunque se precisan ensayos clínicos para establecer recomendaciones<sup>7-9</sup>.

La monoterapia no debería ser valorada como una estrategia para mejorar la adherencia al disminuir el número total de comprimidos, ya que son precisamente los pacientes con problemas de adhesión subóptima los que presentan mayor fracaso virológico. En la serie de casos pediátricos más extensa y con seguimiento durante 144 semanas, la monoterapia no mejoró la adherencia ni la calidad de vida de los pacientes<sup>10</sup>.

En general no se recomienda el cambio proactivo a monoterapia con DRV/r o LPV/r aunque podría ser considerada en casos seleccionados en los que se quiere evitar los efectos adversos de los ITIAN. Los requisitos para la simplificación serían la supresión virológica previa prolongada con triple terapia (carga viral menor de 50 copias/mL durante al menos 6 meses), ausencia de mutaciones de resistencia o fracaso previo a IP, buen estado inmunológico, ausencia de hepatitis B crónica y adherencia elevada<sup>11,12</sup>. (I-III) La monoterapia con ATV/r no se recomienda ya que se ha asociado a mayor fallo virológico<sup>13</sup>.

### **Recomendación**

1. *La monoterapia con IP potenciados no debe recomendarse de manera rutinaria en niños, pero podrá ofrecerse de manera individualizada a casos muy bien controlados y seleccionados (B-III).*

### **Referencias**

<sup>1</sup> Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load. *HIV Med* 2012; 13: 398–405.

<sup>2</sup> Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:147–152.

<sup>3</sup> Pulido F, Arribas JR, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of protease inhibitor resistance from standard genotyping, after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Human Retroviruses* 2012; 28: 1167–1169.

<sup>4</sup> Imaz A, Cayuela N, Niubó J, Tiraboschi JM, Izquierdo C, Cabellos C, et al. Focal Encephalitis Related with Viral Escape and Resistance Emergence in Cerebrospinal Fluid in a Patient on Lopinavir/ritonavir Monotherapy with Plasma HIV-1 RNA Suppression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014 Oct;30(10):984-7.



- <sup>5</sup> Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Monge S, Montes-Ramírez ML, Bayón C, et al. A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with one or three antiretrovirals. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1627-34
- <sup>6</sup> Paton N, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Dunn D. Randomised controlled trial of a PI monotherapy switch strategy for long-term HIV management (The PIVOT trial). 21st Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI); 2014; Boston, MA. Abstract. Abstract 550.
- <sup>7</sup> Kosalaraksa P, Ananworanich J, Puthanakit T, Pinyakorn S, Lumbiganon P, Chuanjaroen T, et al. Long-term lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 350-353.
- <sup>8</sup> Mur-Sierra A, López-Segura N, López-Vilchez MA. Simplificación a monoterapia con lopinavir/ritonavir en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 51-54.
- <sup>9</sup> Neth O, Falcon-Neyra L, Ruiz-Valderas R, León Leal JA, Obando I, Alvarez Del Vayo Benito C, et al. Simplified human immunodeficiency virus maintenance therapy in virologically suppressed children with Ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 917.
- <sup>10</sup> Bunupuradah T, Panthong A, Kosalaraksa P, Wongsabut J, Puthanakit T, Lumbiganon P, et al. Simplifying antiretroviral therapy to lopinavir/ritonavir monotherapy did not improve quality of life and therapy adherence in pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30: 260-265.
- <sup>11</sup> Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors Associated With Virological Failure in HIV-1-Infected Patients Receiving Darunavir/Ritonavir Monotherapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 1211–1216.
- <sup>12</sup> Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther* 2009; 14: 195–201.
- <sup>13</sup> Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS* 2014;28::2269-79.

#### **4.7 Seguimiento posterior a un cambio de TAR en pacientes con carga viral indetectable.**

En pacientes con carga viral indetectable en los que se modifica el tratamiento por toxicidad o simplificación, se debe comprobar el mantenimiento de la supresión virológica al cabo de 4 semanas. También se realizarán test de laboratorio según el motivo del cambio (hemograma, electrolitos, creatinina, glucosa, transaminasas, colesterol, triglicéridos, análisis de orina, etc) basalmente y a las 4 semanas de inicio del nuevo tratamiento para control de toxicidad.

Posteriormente se realizarán visitas periódicas cada 3-4 meses con el fin de hacer una evaluación clínica, comprobar la adherencia, adecuar dosis y determinar la carga viral, los linfocitos CD4 y otros test de laboratorio para detectar efectos adversos.

Los linfocitos CD4 y los test de laboratorio para control de toxicidad se podrían monitorizar menos frecuentemente (cada 6-8 meses, es decir en visitas

alternas) en pacientes con adherencia elevada, un valor de CD4 superior al límite de riesgo de infecciones oportunistas, supresión virológica mantenida y estado clínico estable durante más de 1 año.

## **5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Se define el fracaso del tratamiento antirretroviral como la inadecuada respuesta al mismo, pudiendo ser virológico, inmunológico o clínico.

### **5.1 Fracaso virológico:**

**5.1.1 Respuesta virológica incompleta.** Se define como una reducción inferior a 1 Log<sub>10</sub> de la CVp en relación a la CVp basal a las 8-12 semanas de iniciar el TAR, CVp > 50 copias de ARN-VIH/mL a los 6 meses de tratamiento, o una CVp detectable a los 12 meses de iniciar el TAR. Los pacientes en edad pediátrica y en especial los lactantes con carga viral basal muy elevada, pueden requerir más de 12 semanas de TAR para conseguir un control completo de la replicación viral, a pesar de lograr un descenso de la carga viral >1 Log<sub>10</sub><sup>1</sup>

**5.1.2 Rebote de la carga viral.** Se trata de la detección de cargas virales > 50 copias/ml, de forma repetida en un niño tras conseguir una supresión completa de la replicación del VIH, con CVp indetectable.

**5.1.3 Repuntes virológicos transitorios o “blips”** son niveles de viremia siempre <400 copias/ml, detectados de forma aislada<sup>2,3</sup>. En este caso es recomendable repetir una CVp dentro de un periodo inferior a 4 semanas para confirmar supresión así como evaluar la adherencia y la barrera genética del TAR.

### **5.2 Fracaso inmunológico:**

Respuesta inmunológica incompleta a TAR o deterioro inmunológico<sup>4</sup> a partir de los 6 meses de iniciado el TAR.

**5.2.1 Respuesta inmunológica incompleta al tratamiento:** un incremento ≤5% en el porcentaje de linfocitos CD4 ó <200/mm<sup>3</sup> bien sea en menores de 5 años o por encima de esa edad, presentando previo al TAR criterios de

inmunodepresión grave (linfocitos CD4<15% en <5 años ó <200/mm<sup>3</sup> en >5 años).

**5.2.2 Deterioro inmunológico:** Disminución de un 5% en el porcentaje de linfocitos CD4 en relación al porcentaje basal en pacientes de cualquier edad, o disminución del número absoluto de linfocitos CD4 en niños de edad  $\geq 5$  años. Debe suponer una progresión a una categoría de mayor inmunodepresión de 1 a 2 ó a 3 y de 2 a 3.

### **5.3 Fracaso clínico:**

Aparición de un nuevo evento SIDA (Infección oportunista) o de otras manifestaciones clínicas como manifestaciones neurológicas o fallo de medro. Es necesario que el paciente lleve al menos 6 meses desde el inicio del TAR. En pacientes con situación inmunológica y virológica estables no siempre representa un fracaso del tratamiento, en especial en aquellos que inician el tratamiento muy inmunodeprimidos. Debe diferenciarse de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)<sup>5</sup>.

### **5.4 Situaciones discordantes:**

En algunos pacientes puede existir discordancia entre fracaso virológico, inmunológico y clínico. El fracaso virológico es el primero en detectarse, seguido del fracaso inmunológico y posteriormente del clínico.

**5.4.1 Fracaso virológico sin evidencia de fracaso clínico e inmunológico.** Se trata de una situación que se produce en pediatría de forma más frecuente que en el adulto<sup>6,7</sup>. Ello puede deberse a que el paciente sea un lento progresor o bien, si está en TAR, debido a la selección de variantes del virus con menor capacidad de replicación y virulencia. Actualmente y con la disponibilidad de mayor número de familias de fármacos, así como la menor toxicidad de éstos y su mejor posología, debería intentar evitarse esta situación modificando el TAR a otro que resulte supresor.

**5.4.2 Fracaso clínico en pacientes sin fracaso inmunológico ni virológico.** Esta circunstancia es poco frecuente pero puede producirse

a pesar de estar realizándose el TAR correctamente. Normalmente se suele deber a que no ha pasado tiempo suficiente desde el inicio del TAR y todavía presenta una inmunosupresión significativa. Otra posibilidad es que con la reconstitución inmune se diagnostica una enfermedad que no se había detectado inicialmente produciendo un SIRI<sup>5</sup>. En algunas ocasiones a pesar de un TAR correcto puede coincidir que el paciente presente una tuberculosis, una neoplasia o desnutrición, lo que puede ser independiente del VIH y del éxito del TAR en controlar la replicación del VIH.

El daño que el VIH ha producido previo al inicio del TAR en algunos órganos no siempre es reversible con el TAR como podrían ser algunas manifestaciones pulmonares o del SNC.

#### **5.4.3 Fracaso inmunológico en pacientes suprimidos virológicamente.**

Es una circunstancia que debe hacer pensar en un error del laboratorio. Se deberá valorar si el laboratorio tiene capacidad diagnóstica para todos los tipos o subtipos del VIH y por tanto posibilidad de detectar subtipos no B o no M del VIH-1, o VIH-2. Otras causas serían el empleo de fármacos como tenofovir y ddl, ZDV, corticoides, agentes quimioterápicos o bien la posibilidad de estar ante enfermedades como tuberculosis, sarcoidosis, hepatitis C, Síndrome de Sjogren o bien situación de malnutrición<sup>8</sup>.

### **5.5 Incidencia y factores determinantes del fracaso virológico**

#### **Factores dependientes del paciente:**

Adherencia: La falta de adherencia al tratamiento es el factor más importante en pediatría<sup>9</sup>. Ante un fracaso virológico lo primero que debe pensarse es en que se deba a un problema con la toma de los FAR. Deberá sospecharse una falta de adherencia ante un rebrote importante en la carga viral y viremias fluctuantes sin mutaciones de resistencia. No obstante la ausencia de mutaciones, no excluye que puedan existir poblaciones virales minoritarias no detectables por las pruebas de resistencia genotípicas convencionales,

especialmente frente a fármacos de baja barrera genética (3TC, FTC, ITINN de primera generación).

**Factores relacionados con el fármaco:** la potencia del régimen terapéutico, la falta de niveles en sangre por malabsorción, interacciones con fármacos o relacionadas con la alimentación y la dosificación errónea. También puede existir inadecuado cumplimiento debido a la formulación de algunos FAR, el número y tamaño de los comprimidos o cápsulas así como por limitaciones en el horario<sup>10</sup>.

**Factores que dependen del VIH,** la presencia de resistencia a los FAR, pudiendo ser transmitida también de forma vertical.

## **5.6. Objetivos del TAR tras el fracaso virológico**

El objetivo terapéutico del TAR es conseguir la supresión viral (<50 copias/mL). Si un paciente en TAR no tiene suprimida la carga viral y se ha descartado que ello se deba a falta de adherencia, se deberá modificar el esquema terapéutico lo antes posible. El nuevo TAR de rescate debe poder conseguir este objetivo.

Siempre que se pueda, se debe instaurar un nuevo régimen con tres fármacos activos. Hoy en día las nuevas familias de fármacos como son los inhibidores de la integrasa y de los correceptores CCR5, permiten poder rescatar pacientes que hace unos años debían utilizar para el rescate combinaciones en las que se incluían dos IP y fármacos de administración subcutánea como enfuvirtide, o bien tenían que basar su esquema únicamente en dos fármacos plenamente activos, debiéndose incluir un IP potenciado en el mismo.

No obstante a la hora de optar por un esquema nuevo para conseguir la supresión virológica basada en nuevas familias de fármacos como los inhibidores de la integrasa, en casos de dificultades de adherencia debido a la familia o al propio paciente, situación frecuente en la adolescencia, es preferible esperar a que estas dificultades basadas en la toma del TAR sean superadas para evitar el fracaso precoz y poner en riesgo opciones de rescate futuras.

Mantener al paciente con un TAR no supresor, favorece el acúmulo de mutaciones. No obstante cuando el paciente tiene múltiples fracasos y no se puede conseguir la supresión virológica con un esquema de TAR, éste puede beneficiarse clínica e inmunológicamente del TAR. Para ello se contará con fármacos que conserven la mayor actividad residual (estudio de resistencias) y tengan la mejor tolerancia.

## **5.7. Estrategias para mejorar el éxito de los TAR de rescate**

*1. Facilitar la adherencia al TAR e identificar factores de mal cumplimiento:* Antes de iniciar el TAR de rescate hay que identificar las causas de mala adherencia y una vez identificadas buscar la solución con el fin de que no vuelvan a repetirse<sup>11,12</sup>.

Para asegurar una buena adherencia y mejorar o identificar motivos de falta de ésta, se puede optar por una terapia directamente observada (DOT) domiciliaria, ingreso del paciente junto a sus cuidadores, con el fin de observar directamente la toma de la medicación e identificar precozmente los posibles problemas, o bien supervisar la administración de los FAR en el domicilio<sup>13</sup>.

El nuevo tratamiento debe ser potente, cómodo y bien tolerado, y deberá supervisarse el cumplimiento del mismo en cada uno de los controles.

*2. Pruebas de resistencia.* Los estudios genotípicos o fenotípicos de resistencia mejoran la eficacia del TAR de rescate en el contexto de que el paciente esté recibiendo el TAR que ha fracasado. En aquellos casos en los que se disponga de estudios genotípicos previos es muy importante valorar la suma de todos los genotipos (genotipo acumulado), que ha demostrado mejorar la eficacia en la elección del nuevo régimen antirretroviral. Para realizar el genotipado de VIH-1 es preferible disponer de una muestra con una CVp >1000 copias/mL si bien el estudio de resistencias se deberá solicitar siempre que exista carga viral detectable. Actualmente se dispone de otras pruebas como el *Índice ponderado (score) de resistencia* genotípica para cada fármaco. Estos *scores* son accesibles en Internet (<http://hivdb.stanford.edu/>; [www.retic-ris.net](http://www.retic-ris.net)). La interpretación de las pruebas de resistencia genotípicas depende del número, tipo y patrón de mutaciones seleccionadas.

3. *Tropismo viral.* debe realizarse siempre que para el rescate se contemple el empleo de un fármaco inhibidor de los correceptores CCR5. El tropismo se puede realizar en el ADN-proviral.

4. *Revisar el historial terapéutico del paciente.* Es tan importante como el test genotípico de resistencias. Con ello se pretende identificar los FAR que no fueron tolerados o provocaron toxicidad grave así como fallos virológicos previos durante el tratamiento con FAR de barrera genética baja que hayan podido seleccionar mutaciones no detectadas en las pruebas de resistencia.

5. *Monitorización de concentraciones plasmáticas de FAR.* Debe reservarse para situaciones especiales, incluyendo sospecha de mal cumplimiento terapéutico, sospecha de interacciones, malabsorción, toxicidad, que ponen en riesgo el éxito del TAR.

### **Recomendaciones**

1. *Todos los pacientes en fracaso deben ser evaluados para determinar las causas del mismo. La causa más frecuente del fracaso suele ser la falta de adherencia. Una vez descartada esta causa se buscarán la existencia de resistencias a los FAR, malabsorción, e interacciones(A-II).*
2. *Los pacientes con criterios de fracaso clínico, y además inmunológico y virológico requieren de una intervención urgente (A-II).*

### **Referencias**

<sup>1</sup> Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS* 2008;22:249-255.

<sup>2</sup> Lee KJ, Shingadia D, Pillay D, et al. Transient viral load increases in HIV-infected children in the U.K. and Ireland: what do they mean? *Antivir Ther* 2007;12:949-956.

<sup>3</sup> Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS* 2004;18:981-9.

<sup>4</sup> Fraaij PL, Verweel G, van Rossum AM, et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:604-8.

<sup>5</sup> French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1615-27.

<sup>6</sup> Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS* 2006;20:207-215.

<sup>7</sup> Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000;181:946-953.

<sup>8</sup> Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. N Engl J Med. 1993;328:373-379.

<sup>9</sup> Palladino C, Briz V, Bellón JM, et al. Climent FJ, de Ory SJ, Mellado MJ, Navarro ML, Ramos JT, Taveira N, de José MI, Muñoz-Fernández MÁ; CoRISpeS-Madrid Cohort Working Group. Determinants of highly active antiretroviral therapy duration in HIV-1-infected children and adolescents in Madrid, Spain, from 1996 to 2012. PLoS One. 2014;9:e96307.

<sup>10</sup> Katko E, Johnson GM, Fowler SL, et al. Assessment of adherence with medications in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:1174-1176.

<sup>11</sup> Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. Pediatrics. 2007;119:e893-9.

<sup>12</sup> Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, et al. Multidisciplinary, inpatient directly observed therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study. AIDS Patient Care STDS 2006;20:275-284.

<sup>13</sup> Gaur AH, Belzer M, Britto P, et al. Directly observed therapy (DOT) for nonadherent HIV-infected youth: lessons learned, challenges ahead. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010;26:947-953.

## 5.8 Escenarios clínicos de fracaso virológico.

### 5.8.1. Fracaso virológico con viremias bajas

Los “*blips*”, o episodios aislados de repuntes de viremia de < 200 cop/mL en un paciente previamente suprimido y en quien se comprueba de nuevo la supresión de la replicación viral a las 4 semanas, son frecuentes y no suelen reflejar FV<sup>1,2</sup>. Es recomendable evaluar la adherencia y la barrera genética del TAR en estos casos.

En contraposición a los “*blips*”, repuntes de CVP superiores a 200-500 copias/mL, repuntes mantenidos o muy frecuentes son sinónimos de FV. Estudios recientes en adultos demuestran que viremias persistentemente detectables (por debajo de 500 copias/mL) asocian mayor riesgo de FV y MR en comparación al paciente con CVP indetectable<sup>3</sup>. En esta situación, debe intentarse genotipificar el VIH para identificar MR y valorar la adherencia, la potencia del TAR y su barrera genética, errores de prescripción y posibles interacciones farmacológicas o alimentarias. Si se confirma el FV, deberá cambiarse el TAR.

### 5.8.2. Fracaso virológico precoz

Es el que ocurre en el paciente en 1ª línea de TAR. En niños, no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la mejor estrategia



terapéutica en esta situación. La selección de MR y las pautas de 2ª línea difieren en función del TAR utilizado inicialmente:

- Fracaso virológico a 2 ITIAN + 1 ITINN: una única mutación (K103N, L100I o Y181C) genera resistencia de alto nivel a EFV y NVP, y las MR a ITIAN (M184V, L74V o K65R) se acumularán de forma proporcional al tiempo que se mantenga el 1er TAR en situación de FV<sup>4</sup>. En 2ª línea, habitualmente se recomienda la inclusión de 2 ITIAN que conserven actividad antiviral junto con un IP/r.
- Fracaso virológico a 2 ITIAN + 1 IP/r: la probabilidad de seleccionar MR a IP es baja, y el IP/r protege frente a la selección de MR a ITIAN. El desarrollo de resistencia fenotípica al IP requiere del acúmulo de varias MR en el gen de la proteasa. En 2ª línea, habitualmente se recomienda la inclusión de 2 ITIAN que conserven actividad antiviral junto con EFV o NVP, o con un IP/r distinto o con un Inhibidor de Integrasa.

En regímenes TAR basados en IP/r, DRV/r se ha mostrado el FARV más eficaz en el adulto con FV precoz<sup>5,6</sup>.

### **5.8.3. Fracaso virológico avanzado**

Es el que ocurre en el paciente que ha recibido más de 2 líneas de TAR. En esta situación, es común que el paciente presente mutaciones de resistencia para ITIAN, ITINN e IP lo que se denomina fracaso a las tres familias clásicas. Dicho fracaso afecta hasta al 12% de pacientes en edad pediátrica a los 5 años del inicio del TAR según el estudio de COHERE, prevalencia que dobla a la del adulto<sup>7</sup>.

El paciente recibirá terapia de rescate avanzado. En niños, no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la mejor estrategia terapéutica en esta situación. Se requerirá la ayuda de un clínico y un virólogo expertos y deberán tenerse en cuenta los TAR previos y las MR acumuladas. A menudo, será necesaria la inclusión en el TAR de FARV nuevos (ETR), de nuevas familias (RAL o DTG, MVC o ENF). En ocasiones esto supone el uso de FAR no aprobados en pediatría, mediante uso compasivo o en el contexto de ensayos clínicos.

Aunque se dispone cada vez de mayor experiencia con dichos FAR, no es menos cierto que a menudo los datos farmacológicos son insuficientes, y los regímenes TAR complejos. En el adulto, DRV/r, ETR y DTG, y distintas combinaciones de los mismos, son los FARV que se han mostrado más eficaces en distintos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con FV avanzado. También podemos ayudarnos de FARV de otras familias no utilizadas previamente (ENF o MVC).

#### **5.8.4. Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas**

En pacientes multitratados, los sucesivos fracasos terapéuticos conducen a la selección de MR que imposibilitan el diseñar una combinación TAR capaz de suprimir la replicación viral; no se dispone de 2 FARV activos. Afortunadamente, esta es una situación infrecuente en la edad pediátrica. Además, el FV no suele acompañarse de un deterioro clínico e inmunológico de forma rápida si la CVP permanece por debajo de las 10.000-20.000 copias/mL.

En este contexto, el objetivo será evitar la progresión clínica e inmunológica de la infección por el VIH. Debe mantenerse un TAR cómodo, poco tóxico, que disminuya la capacidad replicativa del VIH y no genere nuevas MR. Habitualmente, se recomiendan pautas de dos o tres ITIAN: usar siempre 3TC o FTC, más ZDV, TDF o ABC. 3TC y FTC inducen la mutación M184V, que compromete la replicación del VIH, lo que puede resultar útil en esta situación<sup>8</sup>. Debe cambiarse a un TAR supresor en cuanto sea posible. Se recomienda consultar con un experto.

La suspensión del TAR suele acompañarse de deterioro inmunológico, por lo que se desaconseja. Asimismo, se desaconseja también añadir un único FAR activo a un régimen en FV, ya que no *rescatará* al paciente y probablemente conducirá a la rápida selección de nuevas MR.

En la **Tabla 3** se describe una estrategia genérica para el cambio de TAR en el paciente pediátrico en FV. Además, debe tenerse en cuenta:

En los últimos años, se ha dispuesto de forma paulatina de nuevos FARV y familias de FARV que han facilitado la terapia del niño en FV. Se resumen aquí

algunas de sus peculiaridades que pueden resultar útiles en el manejo del paciente en FV:

- Didanosina (ddI) y estavudina (d4T), ITIAN: por la toxicidad que asocian, se reservan para FV sin otras alternativas terapéuticas.
- Dolutegravir (DTG): es un Inhibidor de Integrasa que conserva buena actividad antiviral tras FV con raltegravir (RAL).
- Elvitegravir (EVG): Inhibidor de Integrasa, disponible en combinación de dosis fija junto con TDF, FTC y cobicistat (*Stribild*®), de administración única diaria. No aprobado en <18 años.
- Enfuvirtida (ENF o T20): se administra por vía subcutánea 2 veces al día y es doloroso. Se reserva para FV sin otras alternativas terapéuticas.
- Etravirina (ETR): se trata de un ITINN que puede retener cierta actividad en pacientes que haya fracasado a EFV o NVP, si no se han acumulado más de 2 MR a ITINN<sup>9</sup>.
- Maraviroc (MVC): antagonista del receptor CCR5, es preciso estudiar previamente el tropismo viral del paciente. No aprobado en <18 años.
- Rilpivirina (RPV): ITINN, disponible en combinación de dosis fija junto con TDF y FTC (*Eviplera*®), de administración única diaria. No aprobado en <18 años.

### **Recomendaciones**

1. *El cambio del TAR por FV debe efectuarse precozmente para evitar la acumulación de MR, especialmente en regímenes de baja barrera genética (ITINN y RAL) (A-II).*
2. *La elección del nuevo TAR debe basarse en los TAR previos y en los estudios genotípicos disponibles (A-I).*
3. *Idealmente, el nuevo TAR debe contener 3 FAR activos de 2 familias distintas; excepcionalmente, pueden diseñarse TAR con sólo 2 FAR activos (A-I).*

4. *Si no es posible suprimir la replicación viral, el objetivo será evitar el deterioro clínico e inmunológico y la aparición de nuevas MR (A-II).*
5. *En pacientes en FV avanzado, no se recomienda suspender el TAR ni añadir un solo fármaco activo al régimen en FV (A-II).*
6. *En FV avanzado, es recomendable consultar con expertos en resistencia, TAR de rescate y que tengan acceso a FARV de uso restringido a través de programas de acceso expandido (A-III).*

## Referencias

<sup>1</sup> Grennan JT, Loutfy MR, Su D, Harrigan PR et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J Infect Dis* 2012;205:1230-8.

<sup>2</sup> Lee KJ Shingadia D, Pillay D, et al. Transient viral load increases in HIV-infected children in the U.K. and Ireland: what do they mean? *Antivir Ther* 2007;12:949-56.

<sup>3</sup> Doyle T, Smith C, Vitiello P, et al. Detection below 50 copies/mL and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 54:729-37.

<sup>4</sup> PENPACT-1 Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:273-83.

<sup>5</sup> Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011;25:929-39.

<sup>6</sup> Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370:49-58.

<sup>7</sup> PLATO II. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;377:1580-7.

<sup>8</sup> Castagna A, Danise A, Menzo S et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*. 2006;20:795-803.

<sup>9</sup> Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med*. 2008;9:883-96.

## 6. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

### 6.1. Adherencia

La adherencia se puede definir como el comportamiento de un sujeto en cuanto al cumplimiento de una serie de tratamientos y medidas preventivas recomendadas por el equipo de salud e implica su colaboración activa y voluntaria. En el caso de la infección por el VIH, éste es el principal factor que condiciona una eficacia prolongada del TAR y por lo tanto una mayor

supervivencia y mejor calidad de vida y se recomienda que sea superior al 95%. Así se consigue un adecuado y prolongado control de la replicación viral y se evita que los niveles de los FAR sean subterapéuticos y por tanto la selección de cepas resistentes (es variable según las distintas familias de FAR)<sup>1</sup>

Para poder evaluar la adherencia (entra dentro de los indicadores de calidad asistencial para los pacientes con infección por el VIH)<sup>2</sup> se disponen de ciertos métodos<sup>3</sup>:

#### **INDIRECTOS:**

- **Evaluación durante las visitas médicas rutinarias.** Se pueden utilizar cuestionarios específicos pero en la mayoría de ocasiones no se dispone de tiempo para realizarlo de forma rutinaria.

#### **DIRECTOS**

- **Determinación de concentraciones plasmáticas de ARV<sup>4</sup>,** aunque es uno de los métodos más fiables tiene varios inconvenientes: la variabilidad individual, posibles alteraciones en la absorción aunque se haya ingerido correctamente, o interacciones medicamentosas. Es un método caro y no disponible de forma rutinaria.
- **Registro de farmacia con recuento de la medicación** que no permite comprobar la ingesta pero es un método válido y sensible.
- **Tratamiento directamente observado,** bien sea en el domicilio o con ingreso hospitalario. Es una estrategia que puede resultar útil al inicio del tratamiento, para comprobar el cumplimiento adecuado o en el paciente con fracaso terapéutico. Se reserva para ciertas situaciones.

#### **Recomendaciones**

*Existen varios factores a tener en cuenta para optimizar la adherencia:*

1. *Educación del niño y su familia sobre la importancia del cumplimiento terapéutico (A-III).*

2. *Accesibilidad al equipo médico (B-III)*
3. *Tratamiento por un equipo multidisciplinar (médico, enfermería, psicólogo, trabajador social y farmacólogo) (B-II)*
4. *Adecuar de manera individualizada el régimen ARV según características del paciente (estilo de vida...) (B-III)*
5. *Disminución en lo posible del número de comprimidos y de dosis (coformulaciones) (B-III)*
6. *Elección de ARV con menores efectos secundarios (B-III)*
7. *Detectar precozmente estos efectos secundarios para replantear el tratamiento (y antes de que el paciente lo interrumpa) (B-II)*

## **Referencias**

<sup>1</sup> Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133:21-30.

<sup>2</sup> Soler-Palacín P, Provencs AC, Martín-Nalda A, Espiau M, Fernández-Polo A, Figueras C. Indicadores de calidad asistencial para la atención de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana, adaptados a la edad pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:160-9.

<sup>3</sup> Valdivia Vadell C, Soler-Palacín P, Martín-Nalda A et al. Evaluation of a program for assessing adherence to antiretroviral treatment. *An Pediatr* 2011;75:380-95.

<sup>4</sup> Perrone V, Cattaneo D, Radice S et al. Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of patients infected with human immunodeficiency virus and related health care costs: a real-life study in a large cohort of patients. *Clinic Econ Outcomes Res.* 2014;6:341-8.

## **6.2. Tolerabilidad y efectos adversos del TAR**

Los efectos tóxicos potencialmente graves son poco frecuentes y la mayoría de no entrañan un riesgo vital pero producen una importante morbilidad y dificultan el cumplimiento. Además, debido a que habitualmente los fármacos no se administran solos, a menudo es difícil identificar el agente causal. Hay unas recomendaciones generales ante estos efectos adversos:

- Si la reacción adversa es grave se debería suspender el tratamiento inmediatamente (**A-III**).
- Una vez resueltos los síntomas, en la mayoría de casos se pueden reiniciar progresivamente los fármacos antirretrovirales (FAR),

sustituyendo el fármaco causante de la toxicidad por otro adecuado (**A-II**)

A continuación se describe brevemente los principales efectos adversos así como las estrategias terapéuticas recomendadas:

### 6.2.1 Toxicidad hematológica

- Anemia: principalmente por ZDV<sup>1</sup>. Es macrocítica y suele presentarse entre las 4-6 semanas después del inicio del tratamiento. Si la anemia es grave se recomienda suspender el fármaco (BII) en cuanto sea posible (y en niños expuestos tras completar 4 semanas).
- Neutropenia: sobre todo por ZDV y por NVP: en niños expuestos (hijos de madre con el VIH) es un efecto adverso frecuente (hasta un 40% según diferentes series)<sup>2</sup>. Si es grave se recomienda suspenderlo lo antes posible y considerar el uso de factor estimulante de colonias, (es el segundo efecto secundario descrito en niños).

### 6.2.2 Toxicidad hepática

- Elevación de transaminasas: principalmente por NVP<sup>3</sup>. Es un efecto poco frecuente en niños y a veces puede asociarse a una hepatitis grave por hipersensibilidad (sobre todo las primeras 12 semanas). En este caso se debe interrumpir de manera definitiva (BII). En el caso de un paciente asintomático que presente una elevación de AST/ALT por encima de 5-10 veces los valores normales, se recomienda desde suspender el tratamiento y controlar estrechamente.
- Aumento de la bilirrubina indirecta: principalmente por ATV (hasta en el 10-25% y 49% de la población pediátrica respectivamente)<sup>4</sup>. ATV está contraindicado en neonatos. No es necesario la interrupción del tratamiento excepto por causas estéticas.

### 6.2.3 Toxicidad gastrointestinal

- Nauseas, vómitos: principalmente por ZDV e IP por lo que se recomienda tomar los IP con comida y valorar algún medicamento antiemético.
- Diarrea: sobre todo por IP y se puede aconsejar retirada temporal (varios días) y reintroducción progresiva (CIII) sobre todo en el caso de LPV/r.
- Pancreatitis: principalmente por ddl y d4T pero muy poco frecuente en niños. Debe suspenderse inmediatamente

### 6.2.4 Toxicidad neurológica (SNC y periférico)

- Depresión del sistema nervioso central: Se han descrito varios casos graves en prematuros y recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional tratados con LPV/r, por lo que en la actualidad está contraindicado su uso en recién nacidos menores de 14 días y prematuros.
- Síntomas neuropsiquiátricos: principalmente por EFV y parece estar relacionado con el polimorfismo CYP2B6-G516T. Estas alteraciones consisten principalmente en cuadro confusional, alucinaciones y alteraciones en el sueño<sup>5</sup>. Se aconseja administrar EFV por la noche, antes de irse a dormir, y mantener unas concentraciones plasmáticas por debajo de 4 mcg/ml (valores superiores se han relacionado con insomnio). El estudio NeuroCoRISpe, está estudiando las alteraciones neuropsiquiátricas en los niños con infección por el VIH. Algunos datos preliminares del estudio muestran que el EFV se relaciona con peor rendimiento académico<sup>6</sup> y con problemas en el sueño<sup>7</sup>. Otro de los FAR que se relaciona con insomnio es el RGV<sup>8</sup> sin que se disponga de datos en niños. Este efecto adverso también se relaciona con concentraciones plasmáticas elevadas y si los síntomas son graves y persistentes hay que valorar un cambio de medicamento.
- Neuropatía periférica: sobre todo con d4T y ddl aunque es poco frecuente en niños.
- Neuritis óptica: principalmente por ddl por lo que se puede valorar la realización periódica de fondo de ojo o si hay síntomas visuales (CIII).



### 6.2.5 Toxicidad cutánea

- Erupción cutánea: se puede producir con cualquier FARV. El fármaco que más se asocia a erupción cutánea es el EFV, el exantema suele ser leve sin que sea preciso en la mayoría de los casos suspender el tratamiento.
- Reacciones de hipersensibilidad: sobre todo con ABC y NVP. En el caso de ABC, se relaciona con la presencia de HLA-B\*5701 (también HLA-DR7 y HLA-DQ3) por lo que se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y no administrar ABC si se detecta (BII). En la cohorte de Madrid de niños con infección por el VIH la prevalencia del HLA B5701 era del 3%<sup>9</sup> y en la población de origen africano es menor, en algunos trabajos en torno al 0.5%<sup>10</sup>. En el caso de NVP se considera que hasta un 4% de los pacientes pueden presentar esta reacción recomendando en este momento su supresión inmediata.

### 6.2.6 Toxicidad renal

- Tubulopatía: principalmente por TDF<sup>11</sup>. Se recomienda la monitorización de la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento con tenofovir, cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses en todos los pacientes.
- Litiasis renal: Descrita inicialmente por IDV, se han descrito casos también en niños tratados con ATV, especialmente si asociado a TDF<sup>12</sup>.

### 6.2.7 Otros efectos adversos

- Toxicidad mitocondrial (hiperlactacidemia y acidosis láctica): principalmente por ITIAN y sobre todo d4T y ddl<sup>13</sup>. Lo más frecuente en niños (29-32%) es la presencia de una hiperlactatemia leve (2-5 mmol/L) que suele ser asintomática. En el caso de que aparezca clínica, se recomienda sustituir d4T y ddl por otros FAR y si los valores de lactato son mayores de 5 mmol/L, hay que suspender todos los FAR y realizar tratamiento de soporte<sup>14</sup>.
- Disminución densidad ósea: en el caso de TDF parece que este efecto secundario es debido a la tubulopatía proximal que puede producir<sup>15</sup>. De

todos modos Son necesarios más estudios, y a largo plazo, para determinar la implicación del TDF en la toxicidad ósea en los niños.

- **Rabdomiolisis:** se han notificado casos con raltegravir. Se recomienda utilizarlo con precaución en pacientes que tengan cualquier factor desencadenante, incluido el tratamiento con ciertos fármacos (ej: estatinas)

## Referencias

- <sup>1</sup> Lahoz R, Noguera A, Rovira N, et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:376-9.
- <sup>2</sup> Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, González Tomé MI et al. Anaemia and neutropenia in a cohort of non-infected children of HIV-positive mothers. *An Pediatr* 2008;69:533-43.
- <sup>3</sup> Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:342-6.
- <sup>4</sup> The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord (EPPICC). Safety of darunavir and atazanavir in HIV-infected children in Europe and Thailand. *HIV Medicine* (en prensa)
- <sup>5</sup> Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*. 2009;11:103-9.
- <sup>6</sup> Kenedi CA, Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS Behav*. 2011;:1803-18
- <sup>7</sup> García-Navarro C, Jiménez de Ory S, Navarro ML, et al. Sleep Disturbances in a Cohort of HIV-Infected Children and Adolescents on Antiretroviral Treatment: NeuroCoRISpeS. 22th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI, Seattle 2015. Abstract 937
- <sup>8</sup> Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, et al. Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir. *AIDS*. 2011; 25:725-727.
- <sup>9</sup> Gonzalez-Granado L, Lopez Fernández L, Gonzalez-Tome MI, et al. HLA B5701 prevalence in a cohort of HIV-infected children. 27th Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease (ESPID) Bruselas. Abstract en *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:e87.
- <sup>10</sup> Nahirya-Ntege P, Musiime V, Naidoo B, et al. Low incidence of abacavir hypersensitivity reaction among African children initiating antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:535-7.
- <sup>11</sup> Soler-Palacín P, Melendo S, Noguera-Julian A et al. Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens. *AIDS* 2011; 25:171-6.
- <sup>12</sup> Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:1262-9
- <sup>13</sup> Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:8-12.
- <sup>14</sup> Polo R, José Galindo M, Martínez E, et al. Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS) on the management of metabolic and morphologic alterations in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24:96-117.
- <sup>15</sup> Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6:41-7.

### 6.3. Interacciones farmacológicas

Gran parte de los FAR, en especial los ITINN y los IP, tienen un gran número de interacciones medicamentosas con posibilidad de relevancia clínica (toxicidad o fracaso terapéutico). Las interacciones farmacocinéticas más importantes son debidas al impacto de algunos FAR sobre enzimas hepáticas, especialmente el citocromo p450 (CYP450: IP y ITINN), pero también otras como proteínas transportadoras (p-glicoproteínas: IP) o glucotransferasas (Inhibidores de Integrasa). Por ello, se recomienda revisar todas las posibles interacciones medicamentosas de los distintos FAR, así como al prescribir un nuevo fármaco a un paciente en TAR.

**Existen ciertas reglas generales.** Así, los IP son generalmente inhibidores enzimáticos, por lo que pueden aumentar los niveles de ciertos fármacos, como corticoides, anticonceptivos hormonales, benzodiacepinas, estatinas o antidepresivos. De esta manera, RTV aumenta los niveles de otros IP, y es la razón de su combinación. Por otro lado, los ITINN suelen ser inductores enzimáticos y, generalmente, reducen los niveles de otros fármacos (como LPV). Por último, existen fármacos que pueden inducir el metabolismo de los FAR y producir fracaso terapéutico, como rifampicina, carbamazepina o fenitoína. Dada esta complejidad farmacológica de la infección por el VIH, puede ser importante incluir a un farmacéutico en el equipo multidisciplinar encargado de la salud de los niños con esta infección.

En este capítulo se incluye un resumen de las interacciones más relevantes con los fármacos más comunes (sólo se incluyen FAR aprobados en niños y con un uso amplio en nuestro medio) en las siguientes **Tablas 4 y 5**, debiendo complementarse con otras fuentes ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org), <http://www.ema.europa.eu/>, [www.agemed.es](http://www.agemed.es), <http://www.interaccioneshiv.com>, <http://www.hivmedicine.com>, <http://www.aidsinfo.nih.gov/drugsnew/>).

La información relacionada con los FAR se renueva constantemente y, así, se sugiere consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

## Referencias

<sup>1</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultand>. Acceso Mayo 2015.

<sup>2</sup> Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med. Mar 29 2001; 344:984-996.

<sup>3</sup> PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. PENTA steering committee. HIV Med 2015 (en prensa).

<sup>4</sup> Saavedra-Lozano J. Interacciones farmacológicas. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2011; 24:125-131

## 7. SITUACIONES ESPECIALES

### 7.1 Infección aguda por el VIH.

La infección aguda por el VIH (IAVIH) es la fase inicial, consistente en una elevada viremia, que se mantiene hasta que la respuesta inmune del huésped consigue controlarla de forma parcial, apareciendo anticuerpos frente al virus (Ac-VIH). Así, durante la IAVIH puede detectarse antígeno (Ag) p24 o ARN VIH, pero no Ac-VIH. En esta fase, que suele durar entre 2-4 semanas, se produce una diseminación rápida del virus, con probable formación de los reservorios responsables de la perpetuación de la infección<sup>1,2</sup>.

La IAVIH está bien definida tras la infección horizontal en el adolescente y adulto, pero está peor caracterizada en el lactante con transmisión vertical (TV), al ser más difícil precisar el momento de la transmisión, aunque más del 75% de estos niños adquieren la infección en el parto o cerca del mismo.

Se define como **infección reciente** por el VIH a aquella fase tras la IAVIH en la ya se detectan Ac-VIH, y hasta los 6 meses tras el contagio. La **infección temprana** por el VIH (**ITVIH**) comprende ambas fases<sup>3,4</sup>. A la hora de valorar el TAR, nos referiremos de una manera global a esta última fase.

#### ▪ **Infección aguda por el VIH tras infección horizontal.**

Aquí nos referiremos a los adolescentes que adquieren la infección por contacto sexual o por vía parenteral. En esta fase, la transmisibilidad del virus es muy elevada, especialmente entre varones homosexuales<sup>5,6</sup>.

La IAVIH de transmisión horizontal suele pasar desapercibida en más de un 75% de los casos<sup>7</sup> por cursar de manera asintomática (10-60%) o de una forma autolimitada, con manifestaciones parecidas a otras infecciones

comunes, como la mononucleosis infecciosa o la faringitis estreptocócica<sup>2,3</sup>. Este cuadro, que se denomina **síndrome retroviral agudo**<sup>1,7</sup>, suele cursar con una disminución transitoria de los linfocitos T CD4 e inversión CD4:CD8, así como con una elevada replicación viral (> 100.000 cps/ml)<sup>8</sup>.

A todo adolescente con un cuadro clínico compatible se le debería realizar una serología al VIH y, en caso de que fuera negativa o indeterminada, una prueba confirmatoria: las serologías de cuarta generación que incluye el Ag p24 pueden ser positivas tan pronto como 15-20 días tras la infección, siendo la determinación de ARN VIH, la prueba de elección en esta fase, siendo positiva tan pronto como 5 días tras el contacto<sup>8,9</sup>. En caso de alta sospecha, siempre debería repetirse. Por último, a todo paciente diagnosticado de IAVIH, se le debería realizar una serología a los 3-6 meses para confirmar seroconversión.

Existen datos limitados sobre la **eficacia del TAR** en la IAVIH, la mayoría relacionados con la ITVIH, al ser poco frecuente el diagnóstico de la IAVIH. La información disponible se ha obtenido de series pequeñas, generalmente sin grupo control y con pautas de TAR similares a las de la infección crónica. Globalmente, los diferentes estudios indican que el tratamiento precoz en estas fases podría conseguir ciertos beneficios inmunológicos y virológicos<sup>10</sup>, especialmente si se administra precozmente<sup>11</sup>), aunque su potencial beneficio a largo plazo es desconocido<sup>12</sup>.

Se han ensayado diferentes estrategias de tratamiento en un intento de controlar la replicación viral por el sistema inmune en ausencia de TAR, pero ninguna lo ha conseguido de forma completa. En la cohorte CASCADE<sup>13</sup>, sólo 11 (4%) de 259 pacientes seroconvertidores no tuvieron un rebrote virológico a los 24 meses de parar el TAR. En la cohorte francesa PRIMO<sup>14</sup>, solo 14 (9%) de los 164 pacientes que pararon el TAR tras iniciarlo durante la IAVIH lo mantuvieron indetectable durante una mediana de 4,5 años.

Por otro lado, se han publicado tres ensayos clínicos (SPARTAC, PRIMO-SHM y ACTG A5217)<sup>15-17</sup> que estudiaban el beneficio clínico, inmunológico o virológico de distintas estrategias de TAR en la ITVIH. La conclusión es que el TAR precoz retrasa el deterioro inmunológico, especialmente si se inicia de forma precoz (primeros 90 días de la infección), y permite retrasar el inicio de TAR indefinido tras suspenderlo.

La **meta del tratamiento** durante la ITVIH debería ser suprimir la CVP a niveles indetectables. Si se decide administrar TAR, debería hacerse lo antes posible una vez confirmada la infección, sin esperar a la seroconversión. Además, se debería iniciar TAR de forma inmediata en pacientes con IAVIH sintomática si a) existe afectación neurológica o de cualquier otro órgano (hepatitis, miopericarditis, trombocitopenia); b) es prolongada (por ejemplo, > 7 días); o c) se acompaña de eventos clínicos B o C. Siempre debería iniciarse TAR en el caso de las indicaciones de infección crónica.

▪ **Infección aguda de transmisión vertical.**

El niño con infección por el VIH de transmisión vertical en la mayoría de los casos es un buen ejemplo de infección aguda, pues en la mayoría de los casos se produce la infección durante el parto. En algunos lactantes con una supresión viral mantenida durante largos periodos de tiempo, no se ha podido detectar replicación extracromosómica del VIH, lo que sugiere un control casi completo de la replicación viral, habiendo, algunos de estos niños, serorrevertido<sup>18-19</sup>. A pesar de que se describió un posible caso de *curación funcional* (detección de ADN viral sin replicación competente) con un tratamiento precoz intensivo desde las 30 horas hasta los 18 meses de vida (*Mississippi baby*), no pudo confirmarse al rebotar la CVP meses después de la retirada de la medicación<sup>20</sup>. Sin embargo, estudios recientes demuestran que cuanto más precoz es el tratamiento antirretroviral en los niños, el reservorio viral es más pequeño<sup>21</sup>, lo que abre la puerta a tratamientos complementarios como las vacunas terapéuticas en niños con infección tratada precozmente<sup>22</sup>. Estudios observacionales han objetivado una progresión más lenta de los lactantes tratados precozmente, y datos de cohorte europeas también han demostrado beneficios clínicos, inmunológicos y virológicos del TAR precoz en lactantes en la *vida real*<sup>23-24</sup>.

**Recomendaciones**

1. *El tratamiento de la infección aguda en el adolescente es recomendable pues podría tener beneficios virológicos e inmunológicos (B-II)*

2. *El tratamiento muy precoz en el niño infectado por vía vertical es recomendable no solo por el beneficio clínico sino también por la disminución del reservorio viral (A-I)*

## Referencias

- <sup>1</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultand\\_AdolescentGuidelines.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultand_AdolescentGuidelines.pdf). Acceso Mayo 2015
- <sup>2</sup> Miro JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico tratamiento de la infección aguda por el VIH - 1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:643-59.
- <sup>3</sup> Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV - 1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1943-54.
- <sup>3</sup> Pilcher CD, Eron JJ, Jr., Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004; 113:937-45.
- <sup>5</sup> Rieder P, Joos B, von W, V, Kuster H, Grube C, Leemann C, et al. HIV - 1 transmission after cessation of early antiretroviral therapy among men having sex with men. *AIDS* 2010; 24:1177-83.
- <sup>6</sup> Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257-64
- <sup>7</sup> Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:1119-29.
- <sup>8</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:489.
- <sup>9</sup> Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. *J Infect Dis.* 2012;205:521-24.
- <sup>10</sup> Voirin N, Routy JP, Smith D, Baratin D, Trepo C, Cotte L, et al. Effect of early initiation of highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIVRNA viral load trends within 24 months of the onset of acute retroviral syndrome. *HIV Med* 2008; 9:440-44.
- <sup>11</sup> Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Enhanced CD4+ T cell recovery with earlier HIV - 1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013;368:218 - 230.
- <sup>12</sup> O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9:101 - 110.
- <sup>13</sup> Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, Rosinska M, Ghosn J, Sannes M, Porter K. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated closet o HIV seroconversion. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1252-55.
- <sup>14</sup> Goujard C, Girault I, Rouzioux C, et al. HIV - 1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. *Antivir Ther* 2012; 17:10019.
- <sup>15</sup> Hogan CM, Degruittola V, Sun X, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis.* 2012;205:87-96.
- <sup>16</sup> Grijssen ML, Steingrover R, Wit FW, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med* 2012;9:e1001196.
- <sup>17</sup> The SPARTAC Trial Investigators. Short-Course Antiretroviral Therapy in Primary HIV Infection. *N Engl J Med.* 2013;368:207-17.
- <sup>18</sup> Persaud D, Patel K, Karalius B, et al ; for the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Influence of Age at Virologic Control on Peripheral Blood Human Immunodeficiency Virus Reservoir Size and Serostatus in Perinatally Infected Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2014;1138-46
- <sup>19</sup> Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol* 2000;74:6984-91.
- <sup>20</sup> Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Absence of detectable viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med* 2013;369:1828-35.

<sup>21</sup> Martínez-Bonet M, Puertas MC, Fortuny C, et al. Establishment and Replenishment of the Viral Reservoir in Perinatally HIV-1-infected Children Initiating Very Early Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2015;61:1169-78

<sup>22</sup> Robb ML, Kim JH. Shot in the HAART: vaccine therapy for HIV. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:259-60

<sup>23</sup> Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, et al. Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis* 2012;54:878-81.

<sup>24</sup> Judd A, European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* 2011;25:2279-87.

## 7.2 Infección por el VIH-2.

Se han identificado dos tipos de virus, genética y antigénicamente diferentes, como agentes etiológicos del SIDA, que se han denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH-2 se ha clasificado en 7 subtipos denominados de la A a la G. El subtipo parece tener importancia en el momento del diagnóstico serológico. Su ciclo vital es muy similar al del VIH-1.

La infección por el VIH-2 es endémica en países del África Occidental, donde se han reportado prevalencias >1% de las poblaciones portadoras nacionales respectivas y se estima que aproximadamente entre el 5-10 % de las personas infectadas por el VIH están coinfectadas con el VIH-2<sup>1</sup>. En Europa, Portugal y Francia tienen las tasas más elevadas de infección por el VIH-2, un 4,5% y 1,8% respectivamente de sus casos<sup>2</sup>. Su incidencia ha declinado en las últimas décadas probablemente debido a su menor patogenicidad, menores tasas de transmisión sexual y la disponibilidad de una prueba de cribado para el VIH-2. Las vías de transmisión son similares, aunque el VIH-2 parece menos eficiente que el VIH-1. Este hecho es especialmente notable cuando se comparan las tasas de transmisión perinatal. En algunos estudios el riesgo de transmisión relativo fue entre 6 a 21 veces menor que entre los infectados por el VIH-1<sup>3</sup>.

La infección por el VIH-2 se caracteriza por un periodo asintomático más prolongado, descensos más lentos del recuento de células CD4, y menores niveles de carga viral plasmáticas. Una vez que se desarrolla inmunodeficiencia la mortalidad es similar a la de personas infectadas por el VIH-1.



La monitorización en laboratorio de RNA del VIH-2 es problemática porque los test disponibles son limitados. La mayoría de los laboratorios comerciales no ofrecen tests para RNA del VIH-2 y los pocos que lo hacen ofrecen test cualitativos (FOCUS y QUEST). Para solicitar test cuantitativos de RNA del VIH-2 en Europa, se debe contactar con <http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/achiev2e>.

Las indicaciones para la realización de los test diagnósticos de infección por el VIH-2 son: compañeros sexuales de una persona originaria de un país donde el VIH-2 es endémico, compañeros sexuales de una persona portadora del VIH-2, personas que han recibido transfusiones de sangre o inyecciones no estériles en países endémicos, personas que compartan jeringuillas con otras originarias de países endémicos o portadoras conocidas del VIH-2, niños hijos de madres portadoras conocidas con factores de riesgo de infección por VIH-2, personas con sintomatología que sugiera infección por VIH (p.e. infecciones oportunistas asociadas al VIH) pero con test para el VIH-1 negativos, personas en las que el Western blot muestra un resultado indeterminado inusual con patrón de bandas gag (p55,p24, o p17) y pol (p66,p51,o p32) en ausencia de env (gp160, gp 120, o gp41).

Para su diagnóstico se deben obtener un test serológico positivo para el VIH-2 y un test confirmatorio. Aunque muchos de los test serológicos detectan el VIH-1 y el VIH-2, la mayoría de ellos no diferencian entre los dos virus. El único test serológico de cribado que detecta y diferencia la infección por el VIH-2 de la infección por el VIH-1 es el Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (Bio-Rad Laboratories). Un resultado positivo debe ser confirmado con un test serológico suplementario del VIH-2. Los test suplementarios pueden ser: test inmunoblot específico del VIH-2 (Western blot), test de inmunoenzima específico del VIH-2 y PCR- RT.

Existe un debate respecto a cuándo debe iniciarse un tratamiento y cuál debe ser la pauta elegida. La escasa recuperación inmune conseguida tras iniciar TAR en muchos portadores del VIH-2, hace recomendable iniciarla antes de que se desarrolle una inmunodeficiencia avanzada. Ni las guías Europeas (PENTA) ni las guías americanas realizan recomendaciones específicas para iniciar tratamiento en niños con infección por el VIH-2.

El VIH-2 es intrínsecamente resistente a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido de primera generación y a inhibidores de la fusión. Por otra parte, y aun siendo otros inhibidores activos frente al VIH-2, debido al polimorfismo natural de su transcriptasa inversa y de su proteasa, éstos muestran diferentes grados de actividad. Algunos estudios por ejemplo sugieren que se requieren mayores concentraciones de ZDV para la supresión de la replicación del VIH-2, y otros demuestran que lopinavir, tipranavir y darunavir son los más potentes inhibidores frente a proteasa del VIH-2. Debido a su capacidad para emplear varios correceptores para entrar en las células, la potencia de los antagonistas CCR5 es incierta frente al VIH-2, y no deberían utilizarse. Los inhibidores de integrasa son activos, si bien su eficacia en ensayos clínicos no ha sido establecida.

### **Recomendaciones**

1. *Para el diagnóstico de infección por el VIH-2 se debe obtener un test serológico positivo para el VIH-2 y un test confirmatorio (A-I).*
2. *Los principios generales del manejo en pacientes con infección por el VIH-2 deben ser los mismos que para la infección por el VIH-1 (A-III).*
3. *El uso de ITINAN, MVC o ENF están contraindicados para el tratamiento de la infección por el VIH-2 (A-I).*

### **Referencias**

- <sup>1</sup> Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. Clin Infect Dis 2011; 52:780.
- <sup>2</sup> Burgard M, Jasseron C, Matheron S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. Clin Infect Dis 2010; 51:833.
- <sup>3</sup> Adjorlolo-Johnson G, De Cock K, Ekpini E, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. JAMA 1994; 272:462–6.

## 7.3. Comorbilidades

### 7.3.1 Tratamiento antirretroviral de inicio en pacientes con infecciones oportunistas distintas a la tuberculosis

El momento idóneo para iniciar el TAR en un paciente con una infección oportunista (IO) ha sido motivo de controversia. Entre las ventajas del inicio precoz se encuentran la mayor rapidez de la recuperación inmune y de la resolución de la IO, evitar que puedan aparecer otras IO, conduciendo todo ello a una disminución de la mortalidad. Las desventajas incluyen el acumulo abrupto de medicación concomitante, las posibles interacciones y toxicidad, y sobre todo, el riesgo de aparición de SIRI<sup>1</sup>.

El momento del inicio y del tipo de TAR está bien estudiado y definido en adultos con tuberculosis, pero escasamente estudiado en niños con TB u otras infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, criptococosis, criptosporidiosis, microsporidiosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>2</sup>.

En niños, en principio, se debe emplear el mismo TAR de inicio en estos casos que los definidos en esta guía, y lo antes posible. Respecto a esto último, así parece claro para los casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, en los que el tratamiento no debe ser retrasado (primeros 7 días si es posible), ya que mejora la supervivencia. Sin embargo, esto no está tan claro con las otras IOs no-TB.

En adultos con meningitis criptocócica, se ha observado que esperar un corto espacio de tiempo para iniciar el TAR (entorno a 12-14 días), se asociaba significativamente a mejor pronóstico<sup>3</sup>.

En ningún caso el inicio del TAR es una situación urgente, ni siquiera en un paciente en estado crítico. En estos casos con riesgo vital, es más importante asegurar el tratamiento de la IO y de las complicaciones asociadas, evitar efectos adversos potenciales del TAR, y las posibles interacciones. Una vez superada la fase más crítica, para que la situación clínica del paciente mejore así como la tolerancia enteral a la medicación antirretroviral, para asegurar la biodisponibilidad adecuada.

## **Recomendaciones**

1. *En niños con infección por el VIH con IO no-TB, se debe emplear el mismo TAR de inicio en estos casos que los definidos en esta guía, y lo antes posible (A-III).*
2. *En caso de meningitis criptocócica, se debe esperar 10-15 días para iniciar el TAR (A-III).*

## **Referencias**

<sup>1</sup> Lawn SD, Estée Török M, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:34-42.

<sup>2</sup> Manzardo C, Esteve A, Ortega N, et al. Optimal timing for initiation of highly active antiretroviral therapy in treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected individuals presenting with AIDS-defining diseases: the experience of the PISCIS cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:646-53.

<sup>3</sup> Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2014.;370: 2487-98.

### **7.3.2 TAR y tuberculosis**

La infección por el VIH aumenta considerablemente el riesgo de progresión de la infección a la enfermedad tuberculosa en niños y adultos<sup>1</sup>. A nivel mundial se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes con infección por el VIH que fallecen tienen enfermedad tuberculosa activa<sup>2</sup>. En nuestro medio, aunque la incidencia de tuberculosis disminuye en niños con TAR, sigue siendo superior que la observada en la población no infectada<sup>3</sup>. En la cohorte de niños con infección por el VIH de Madrid, el 10% de los fallecimientos desde el inicio de la epidemia fueron producidos por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>4</sup>.

El tratamiento antituberculoso se debe comenzar inmediatamente tras el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. La pauta de tratamiento antituberculoso inicial recomendada no difiere de la de los pacientes no infectados por el VIH. En España, de forma global, la resistencia a isoniacida se sitúa levemente por encima del 4%<sup>5</sup>. Por ello, en caso de no conocer la sensibilidad de la cepa a fármacos antituberculosos de primera línea, se recomienda realizar la fase de inducción de tratamiento con 4 fármacos: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E).

En pacientes con infección por el VIH, el tratamiento antituberculoso durante la fase de inducción debe administrarse diariamente. Aunque en niños no existen datos suficientes, en adultos, la administración de tratamiento antituberculoso intermitente desde el inicio multiplica por dos el riesgo de recidiva y fracaso<sup>6</sup>. Completados los dos meses de la fase de inducción, tras asegurar mejoría clínica y que el paciente ha recibido todas las dosis, se continuará el tratamiento con H y R (fase de mantenimiento). Generalmente se recomienda que la duración del tratamiento total antituberculoso en niños infectados por el VIH, previamente en TAR o que inician TAR en este contexto, sea de 6 meses, similar al niño sin infección por el VIH<sup>7</sup>. Se han descrito mayores tasas de recidivas de tuberculosis en pacientes que no recibían TAR, y en aquellos con bajos recuentos de linfocitos CD4 que no recuperaban durante el tratamiento<sup>8</sup>.

Las interacciones entre fármacos antirretrovirales y antituberculosos pueden comprometer la eficacia del TAR, así como seleccionar resistencias o generar toxicidad. La rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 por lo que tiene importantes interacciones con los IPs y la NVP. La interacción entre rifampicina y efavirenz y los ITIAN no resulta clínicamente significativa y por tanto no requiere ajuste de dosis<sup>9</sup>.

En niños mayores de tres años, EFV sería el fármaco de elección a emplear junto con dos ITIAN. En esta población, el uso concomitante de rifampicina no es un factor determinante en las concentraciones plasmáticas de EFV. Sin embargo, en niños menores de tres años, al no tener EFV disponible no existe una pauta óptima<sup>10</sup>. La administración conjunta de rifampicina con NVP (300-400 mg/m<sup>2</sup>/día) puede disminuir hasta en un 41% las concentraciones plasmáticas de NVP<sup>11</sup>. En caso de utilizar NVP, se recomiendan las dosis máximas recomendadas, dosis de hasta 200 mg/m<sup>2</sup> BID, sin requerirse subida escalonada de la dosis. Las dosis de NVP pueden ser ajustadas a partir de las dos semanas de tratamiento con la monitorización de concentraciones plasmáticas. Las dosis de NVP se ajustarán al rango habitual 1-2 semanas después de suspender el tratamiento con rifampicina. En el caso de lopinavir/r, la biodisponibilidad de lopinavir en niños en tratamiento con rifampicina disminuye de una forma muy significativa<sup>12</sup>. En niños menores

de 3 años, se han observado buenas respuestas virológicas a los 12 meses tras la adición extra de ritonavir a lopinavir (en ratio 1:1), conocida como super-boosted LPV. Sin embargo, esta eficacia se acompañaba de mayor toxicidad hepática<sup>13</sup>.

En niños previamente en TAR, la simplificación a AZT, 3TC y ABC de forma transitoria durante el tiempo de tratamiento de tuberculosis puede ser una opción alternativa. En el estudio ARROW se observó que en niños, previamente en tratamiento antirretroviral, la simplificación temporal a estos tres ITIAN no implicaba un empeoramiento clínico ni inmunológico<sup>14</sup>.

Respecto a la eficacia y seguridad de los nuevos antirretrovirales en el contexto de la tuberculosis, no existen suficientes datos en niños. Recientemente un estudio ha demostrado la eficacia de RAL en comparación con EFV en adultos en tratamiento con rifampicina. Aunque se trataba de un estudio sin potencia estadística suficiente para analizar dosis de RAL, la respuesta virológica fue similar en los pacientes que recibieron RAL 400mg BID frente a 800mg BID<sup>15</sup>. Sin embargo, en base a estudios de farmacocinética, las agencias reguladoras (FDA y EMA) y las Guías de Adultos Españolas recomiendan aumentar la dosis de RAL a 800 mg BID en adultos cuando se asocia a rifampicina<sup>16</sup>. En un estudio en voluntarios sanos, DTG a dosis 50 mg BID mostró un buen perfil farmacocinético cuando se asociaba a rifampicina, lo que sugiere un potencial uso como régimen alternativo<sup>17</sup>. Estos datos sugieren que RAL y DTG puedan ser futuras opciones de tratamiento TAR en niños con tuberculosis. En el estudio de DTG en niños ODYSSEY (PENTA 20) se va a realizar un subestudio de la utilización de DTG en niños con infección tuberculosa a doble dosis de la dosis estándar.

No se recomienda el uso conjunto de rifampicina con elvitegravir/cobicistat por existir una interacción farmacocinética significativa<sup>18</sup>. En ausencia de estudios clínicos, los estudios en adultos sanos sugieren que aumentar las dosis de MVC a 600mg BID podría ser una alternativa en pacientes que reciben rifampicina<sup>19</sup>. La asociación de RPV con rifampicina está contraindicada<sup>20</sup>, y la asociación de ETV con rifampicina no está recomendada<sup>21</sup>.

En los últimos años, seis ensayos clínicos en pacientes adultos han permitido tener más información sobre cuál es el mejor momento de iniciar TAR<sup>6,22-25</sup>. Con un diseño diferente, analizan la mortalidad/progresión a SIDA y los efectos adversos en pacientes con infección por el VIH en tratamiento frente a tuberculosis pulmonar según cifras iniciales de linfocitos CD4 y momento de inicio de TAR<sup>22-25</sup>.

Con respecto al inicio del TAR en pacientes con tuberculosis se han realizado diversos estudios en adultos. En pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/ $\mu$ l, iniciar TAR en las primeras 2 semanas (estudio SAPIT)<sup>22</sup> y 4 semanas (estudio STRIDE)<sup>23</sup> de inicio de tratamiento antituberculoso disminuyó en un 68% el riesgo de muerte respecto al inicio tras el fin de la fase de intensificación de tratamiento antituberculoso. En el estudio Camelia, donde todos los pacientes presentaban un grave estado de inmunosupresión con menos de 200 linfocitos CD4/ $\mu$ l (mediana de 25 células/ $\mu$ l), el TAR en las primeras 2 semanas redujo en un 34% el riesgo de muerte respecto al TAR tras la finalización de la fase de intensificación<sup>24</sup>. Estos resultados avalan la recomendación de inicio precoz del TAR en pacientes muy inmunodeprimidos.

El momento de inicio de TAR en pacientes que no se encuentran en un estado tan avanzado de inmunosupresión no es tan inmediato. Aunque en el estudio SAPIT se observó un beneficio del TAR precoz (en las primeras 4 semanas tras inicio de tratamiento antituberculoso) respecto al TAR tardío (tras completar 6 meses de tratamiento antituberculoso) en el subgrupo de pacientes con CD4 > 200 células/ $\mu$ l (1.1 vs 7.0 muertes/100 pacientes/año; HR 0.16, 95% CI 0.03-0.79; p=0.02), otro estudio mucho más amplio, el estudio TB-HAART<sup>25</sup>, que incluía más de 1500 pacientes con CD4  $\geq$  220 células/ $\mu$ l, no observó diferencias en mortalidad entre los pacientes que iniciaron TAR precoz (tras 2 semanas de inicio de tratamiento antituberculoso) con TAR tardío (tras completar 6 meses de tratamiento antituberculoso (mortalidad 3.0% vs 2.2%, RR 1.4 95% CI 0.8-2.3.)

Tras el inicio de la medicación antirretroviral, con el aumento de los CD4 es posible que se produzca un SIRI con aumento o aparición de nuevos síntomas o signos<sup>26</sup>. La forma más frecuente de IRIS en niños pequeños es la

BCGitis. En presencia de SIRI no se recomienda retirar el TAR. Los casos leves pueden ser tratados sintomáticamente con AINES y los casos graves con corticoides<sup>27</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *El tratamiento de la tuberculosis en niños con infección por el VIH se realizará con cuatro fármacos (HRZE). En caso de sensibilidad conservada a fármacos de primera línea se puede evitar o interrumpir la administración de etambutol. (A-II)*
2. *La duración total recomendada del tratamiento de la tuberculosis pulmonar será de 6 meses. En pacientes que no presentan buena respuesta al tratamiento antituberculoso o que no presentan buena recuperación inmunológica a pesar del TAR se recomienda prolongar el tratamiento a 9 meses. (B-II)*
3. *En niños con infección por el VIH e inmunosupresión grave, se recomienda iniciar el TAR a las dos semanas de inicio del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. (A-II)*
4. *En niños con infección por el VIH e inmunosupresión moderada, se recomienda iniciar el TAR una vez finalizada la fase de intensificación del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. (A-II)*
5. *En niños con infección por el VIH e inmunosupresión leve, se recomienda iniciar el TAR una vez finalizada la fase de intensificación del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Se podrá diferir el inicio de TAR hasta que se complete el tratamiento completo frente a la tuberculosis. (A-II)*
6. *En niños mayores de 3 años con infección por el VIH en tratamiento antituberculoso, se recomienda, siempre que sea posible, iniciar o cambiar a un régimen TAR que incluya EFV a dosis habituales asociado a 2 ITIAN. (A-II)*
7. *En niños menores de 3 años con infección por el VIH en tratamiento antituberculoso, se recomienda un esquema que incluya NVP a dosis de hasta 200 mg/m<sup>2</sup> BID asociado a 2 ITIAN. (A-II) Se recomienda*



*monitorización de concentraciones plasmáticas de NVP y rifampicina para ajustar dosis eficaz y evitar toxicidad. (A-III)*

8. *Otra opción de tratamiento recomendada en niños menores de 3 años es un régimen que incluya lopinavir con dosis extra de ritonavir (en ratio 1:1). (AII) Se recomienda monitorización de concentraciones plasmáticas de LPV para ajustar dosis y evitar toxicidad. (A-III)*
9. *Se recomienda como régimen alternativo, en niños menores de 3 años en TAR estable y que deben comenzar tratamiento antituberculoso, simplificación transitoria de TAR a AZT+3TC+ABC durante el tiempo de tratamiento antituberculoso. Una vez finalizado el tratamiento antituberculoso, el paciente continuará con su esquema TAR inicial. (B-I)*
10. *La duración recomendada del tratamiento de la tuberculosis sensible a fármacos en niños con formas extrapulmonares de enfermedad, con afectación ósea o articular, afectación meníngea o afectación miliar, será de 12 meses. (A-II).*

## **Referencias**

<sup>1</sup> Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. Clin Infect Dis. 2010;50: S201-7.

<sup>2</sup> Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/un\\_aids\\_global\\_report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/un_aids_global_report_2013_en.pdf) (Acceso el 23 de septiembre de 2014)

<sup>3</sup> Jensen J, Álvaro-Meca A, Micheloud D, Díaz A, Resino S. Reduction in Mycobacterial disease among HIV-infected children in the highly active antiretroviral therapy era (1997–2008). Pediatr Infect Dis J. 2012; 31:278-83.

<sup>4</sup> Palladino C, Climent FJ, de José MI, et al. Causes of death in pediatric patients vertically infected by the human immunodeficiency virus type 1 in Madrid, Spain, from 1982 to mid-2009. Pediatr Infect Dis J. 2011. 30:495-500

<sup>5</sup> Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Pérez D. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. An Pediatr (Barc). 2009;71:447–58.

<sup>6</sup> Khan FA, Minion J, Al-Motairi A, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. Clin Infect Dis. 2012; 55:1154-63.

<sup>7</sup> WHO, UATLD: Guidance for national tuberculosis and HIV programmes on the management of tuberculosis in HIV-infected children: Recommendations for a public health approach. Disponible en: [www.theunion.org/index.php/en/resources/technical-publications/item/759-guidance-for-national-tuberculosis-and-hiv-programmes-on-the-management-of-tuberculosis-in-hiv-infected-children-recommendations-for-a-public-health-approach](http://www.theunion.org/index.php/en/resources/technical-publications/item/759-guidance-for-national-tuberculosis-and-hiv-programmes-on-the-management-of-tuberculosis-in-hiv-infected-children-recommendations-for-a-public-health-approach). Acceso Mayo de 2015.

<sup>8</sup> Golub JE, Durovni B, King BS, Cavalacante SC, Pacheco AG, et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. AIDS. 2008; 22:2527-33.

<sup>9</sup> Ren Y, Nuttall JJ, Eley BS, et al. Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:439-43.

<sup>10</sup> World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World health Organization; 2013. Disponible en: [www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013). Acceso Mayo de 2015.

<sup>11</sup> Oudijk JM, McIlleron H, Mulenga V, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children under 3 years on rifampicin-based antituberculosis treatment. *AIDS* 2012;26:1523-8.

<sup>12</sup> Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C, et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:566-9.

<sup>13</sup> Frohoff C, Moodley M, Fairlie L, et al. Antiretroviral therapy outcomes in HIV-infected children after adjusting protease inhibitor dosing during tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2011;6:e17273.

<sup>14</sup> ARROW Trial team, Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet*. 2013;381:1391-403.

<sup>15</sup> Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14:459-67.

<sup>16</sup> Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2852–56.

<sup>17</sup> Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:21-7.

<sup>18</sup> Stribild [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; August 2012

<sup>19</sup> Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:38-46.

<sup>20</sup> Sharma M, Saravolatz LD. Rilpivirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:250-6.

<sup>21</sup> Gagliardini R, Fabbiani M, Fortuna S, et al. Pharmacokinetics of etravirine in HIV-infected patients concomitantly treated with rifampin for tuberculosis. *Infection*. 2014;42:775-8.

<sup>22</sup> Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011; 365:1492-501.

<sup>23</sup> Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1482-91.

<sup>24</sup> Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011; 365:1471-81.

<sup>25</sup> Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563-71.

<sup>26</sup> Link-Gelles R, Moultrie H, Sawry S, Murdoch D, Van Rie A. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Children Initiating Antiretroviral Therapy for HIV Infection: A Systematic Literature Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 ; 33:499-503.

<sup>27</sup> Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-90.

### **7.3.3. Hepatopatías (VHB, VHC, cirrosis hepática)**

#### **Cribado de hepatitis virales**

En todos los niños y adolescentes infectados por el VIH se debe realizar cribado de coinfecciones por virus hepatotropos, incluyéndose serologías para VHC y VHB. Se han descrito en niños coinfectados serologías negativas para VHC con buena situación inmunológica<sup>1,2</sup>, por tanto en el paciente pediátrico

con infección por el VIH que mantiene transaminasas elevadas, o hijo de madre coinfectada, se debe descartar la infección por el VHC mediante determinación de su genoma (PCR-ARN VHC).

En el caso del estudio del VHB y VHA, se valorará la inmunidad frente a estos virus y si no existieran títulos de Ac protectores, se recomienda inmunización con vacuna debiéndose comprobar en el caso de VHB que se obtienen títulos protectores, revacunándose en el caso de no obtenerlos para conseguir este objetivo<sup>3</sup>.

En los hijos de madres coinfectadas por el VHC/VIH, se debe realizar estudio de infección por el VHC que incluye la combinación de pruebas virológicas (RNA VHC) y serológicas, necesitándose para excluir la infección, negatividad de RNA VHC y una serología negativa a los 12-18 meses de edad.

Se ha descrito que el porcentaje de transmisión del VHC de una madre coinfectada por el VIH a su recién nacido es superior al de una madre mono infectada por el VHC, si bien en las últimas series estudiadas donde las madres realizan TAR en el embarazo, los porcentajes son similares a los de las madres mono infectadas.

La infección de forma vertical se cronifica en un elevado porcentaje pudiéndose aclarar el virus de forma tardía a lo largo de los tres primeros años de vida<sup>5</sup>.

### **Coinfección por virus hepatotropos. VHC y VHB.**

La coinfección por virus hepatotropos incrementa el riesgo de daño hepático y la progresión a cirrosis. Así los pacientes coinfectados por el VHC, tienen indicación de TAR independientemente de los CD4 y situación clínica, mientras que en los coinfectados por el VHB se valorará, y en caso de inicio de TAR, en el esquema deberán emplearse fármacos activos para el VHB. En la actualidad, no hay evidencia para contraindicar ningún antirretroviral en niños coinfectados, superando el efecto beneficioso de este por encima de la toxicidad hepática que pueda producirse. No obstante, en el caso de coinfección, es obligado intentar elegir aquellos fármacos menos hepatotóxicos.

En adultos, en caso de existir cirrosis o estadios avanzados de enfermedad hepática, se ha observado un mayor daño hepático producido por fármacos, sobre todo en pacientes coinfectados por el VHC<sup>6</sup>. Tras la erradicación de la infección el daño por fármacos disminuye considerablemente<sup>7</sup>. Los fármacos con los que se ha visto una mayor toxicidad hepática, son antirretrovirales, la mayoría de ellos que no se usan o se usan poco en la actualidad, como son estavudina (d4T), con/sin didanosina (ddI), nevirapina (NVP), o dosis plenas de ritonavir (RTV)<sup>8</sup>. Adicionalmente hay fármacos que deberían evitarse porque se han asociado a una mayor incidencia de efectos adversos como hígado graso, estos son d4T, ddI, o zidovudina (ZDV), hipertensión portal no cirrótica asociada a ddI<sup>9</sup> y hepatotoxicidad asociada a tipranavir/ritonavir.

En el seguimiento de estos niños es necesario cuantificar la viremia mediante una PCR RNA cuantitativa en el caso del VHC y PCR DNA en el caso del VHB. Se debe monitorizar la función hepática y conocer la situación histológica siempre que sea posible mediante el empleo de elastografía (fibroScan), lo que nos permitirá realizar una medida indirecta del grado de fibrosis.

La coinfección por virus hepatotropos VHC o VHB es un factor de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma y si bien en la infancia es poco frecuente, debería considerarse en el seguimiento de estos pacientes, siguiendo las recomendaciones de las guías de adultos, la realización de ecografías seriadas, así como la monitorización de alfafetoproteína.

### **Coinfección por el VHC**

Se ha visto que la coinfección por el VHC en pacientes con el VIH progresa lentamente en la infancia, existen estudios donde se demuestra que los marcadores subrogados de progresión como la hipertransaminasemia, falta de aclaramiento viral y nivel de viremia plasmática están presentes con mayor frecuencia en el niño coinfectado<sup>10</sup>. Durante la adolescencia se observa que el daño hepático se acelera progresando la fibrosis. En algunas series de pocos

casos parece que la fibrosis avanzada puede desarrollarse más precozmente que en el niño mono infectado<sup>11</sup>.

No está establecido el momento ni existen unas indicaciones concretas a la hora de tratar la infección por el VHC. Si en el seguimiento se demuestra progresión de la enfermedad a nivel histológico históricamente se han realizado tratamientos con PEG-INF+ribavirina. Los tratamientos basados en los esquemas clásicos (IFN más ribavirina) en el paciente coinfectado por el VIH, tiene unas peores tasas de respuesta que en el paciente mono infectado. En la población pediátrica aunque no hay mucha experiencia en el tratamiento en sujetos coinfectados por transmisión vertical, parece que los tratamientos estándar con IFN más ribavirina muestran una escasa respuesta al mismo<sup>11,12</sup>. En la actualidad la aparición de los fármacos de acción directa ha revolucionado el tratamiento de la hepatitis por virus C en adultos, pues permiten un tratamiento de entre 12 y 24 semanas según el genotipo sin necesidad de asociar IFN. Todavía no existe ningún fármaco de acción directa aprobado en niños.

### **Coinfección por el VHB**

Aunque no hay una indicación como tal de iniciar TAR en los niños coinfectados por el VIH/VHB, parece que el daño progresivo que el VHB produce a nivel hepático justificaría el TAR en estos niños. No obstante las recomendaciones de inicio del TAR en un paciente coinfectado por el VIH/VHB se basan en criterios clínicos y de CD4, así si éste estuviese indicado, debería incluir al menos dos fármacos activos para VHB como son lamivudina o emtricitabina y tenofovir. En niños menores de 2 años en los que no está aprobado tenofovir se puede optar por el empleo de éste mediante uso compasivo, debiéndose monitorizar muy de cerca la toxicidad renal y hepática o bien emplear en el TAR los análogos AZT y ABC siempre que no esté presente el HLAB5701.

En el caso de que el paciente esté recibiendo TAR y se necesite cambiar, no se deben retirar del tratamiento los fármacos activos para VHB. Si no es necesario tratar el VIH, se valorará realizar tratamiento dependiendo del ADN del VHB y de la presencia de hipertransaminemia pudiéndose administrar PEG-INF o telbivudina asociada o no a adefovir<sup>13</sup>. Entecavir, fármaco activo frente al

VHB y al VIH no debe utilizarse si no está controlada la replicación del VIH con otros fármacos, debido a la posibilidad de generar mutaciones de resistencia.

### **Recomendaciones**

1. *En todos los niños y adolescentes infectados por el VIH se debe realizar cribado de coinfecciones por virus hepatotropos, incluyéndose serologías para VHC y VHB. (C-III)*
2. *Ante un paciente que mantiene transaminasas elevadas debe descartarse la coinfección por virus hepatotropos (VHC y VHB), incluyendo la determinación del ARN-VHC por PCR (C-III).*
3. *Los pacientes coinfectados por el VIH/VHC presentan un curso más acelerado de daño hepático por lo que está indicado el TAR considerándose un criterio por si solo para el inicio de éste (B-II).*
4. *Se debe vacunar frente a VHA a los coinfectados por el VHC y el VHB y frente al VHB a los coinfectados por el VHC que no estén inmunizados previamente debiéndose comprobar la obtención de títulos protectores (C-III).*
5. *No se contraindica ningún FAR en caso de coinfección con el VHC o el VHB si la función hepática está preservada (B-II), pero se debe priorizar el uso de los que tienen el menor potencial de hepatotoxicidad (C-III).*
6. *Aunque no hay mucha experiencia de eficacia y seguridad del tratamiento de la hepatitis C en pacientes pediátricos coinfectados, atendiendo al riesgo de progresión de la enfermedad hepática, debe considerarse realizar tratamiento específico con Peg-IF y ribavirina (C-III).*
7. *El TAR del paciente coinfectado por el VIH y el VHB debe incluir FAR activos frente a ambos virus: lamivudina o emtricitavina, o tenofovir (C-III).*
8. *La interrupción de fármacos activos frente al VHB puede causar reactivación de la VHB por lo que deberá evitarse (A-II).*

9. *En pacientes coinfectados por el VHB en los que por cualquier motivo se suspenda 3TC, FTC o TDF, se debe incluir en el TAR otro fármaco con actividad anti-VHB (C-III)*
10. *En el paciente coinfectado por el VHB, si el TAR debe ser modificado debido a fallo virológico y el paciente tiene una adecuada supresión de la VHB, los fármacos activos frente a éste deben mantenerse en combinación con el TAR optimizado. (A-III).*

## Referencias

- <sup>1</sup> Navarro ML, Martín Fontelos P, Mellado MJ, et al. The Madrid Cohort of HIV Infected children. Abstract R-132. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) Los Angeles. 2007. Abstract 708
- <sup>2</sup> Dapena M, Figueras C, Noguera-Julian A, et al. Implementation of occult hepatitis screening in the Spanish cohort of HIV-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e377-9.
- <sup>3</sup> Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med* 2012;13: 333-336; e331-334.
- <sup>4</sup> Noguera Julian A, De José MI; Grupo de trabajo sobre infección por VIH en el niño de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). [Recommendations issued by the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases for the follow-up of the child exposed to the human immunodeficiency virus and to antiretroviral drugs during pregnancy and the neonatal period]. *An Pediatr (Barc)* 2012;76:360.e1-9.
- <sup>5</sup> Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-7.
- <sup>6</sup> Aranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:588-93.
- <sup>7</sup> Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients. *J Infect Dis* 2007;196:670-76.
- <sup>8</sup> Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S132- S139.
- <sup>9</sup> Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:62635.
- <sup>10</sup> Claret-Teruel G, Noguera-Julian A, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Sánchez E, Jiménez R, et al. Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:801-4.
- <sup>11</sup> Fernández C, Sáinz T, Jiménez S, et al. Coinfección por VIH-VHC de transmisión vertical: situación actual de la cohorte y respuesta a tratamiento. VI Congreso Nacional de GESIDA 2014.
- <sup>12</sup> Turkova A, Giacomet V, Tessa Goetghebuer T, et al. HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. *Journal of Virus Eradication* 2015; 1: 179–84
- <sup>13</sup> Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814-29.

## 8. COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En ausencia de tratamiento antirretroviral, aproximadamente el 50% de los niños infectados por el VIH progresan a SIDA y mueren antes de los 2 años de edad en países subdesarrollados<sup>1</sup>. La incorporación del TAR ha supuesto una reducción drástica en la mortalidad infantil asociada a la infección por el VIH, así como en la prevención de la transmisión vertical.

El TAR ha demostrado ser una estrategia altamente eficiente en el tratamiento de la infección por el VIH tanto en el adultos como en el niño, con la particularidad de que la instauración precoz del tratamiento antirretroviral en el niño asintomático ha conseguido demostrar una reducción mayor de la mortalidad y de la progresión de la enfermedad (reducción de la mortalidad del 76% vs el 14-27% en el tratamiento diferido). En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio en el que se analiza la relación coste/efectividad del diagnóstico y tratamiento precoces en los niños infectados por el VIH menores de 2 años. La instauración precoz del TAR ha conseguido demostrar un incremento de la esperanza de vida desde el momento del diagnóstico de 17,8 años respecto a los 13,3 años de esperanza de vida en el grupo de niños en los que el diagnóstico y tratamiento se instauraban de forma diferida en función de parámetros clínicos y del estado inmunitario, con un ratio coste/efectividad incremental (CEI) de 2.600 dólares por cada año de vida ganado, resultando ser una estrategia eficiente. Otro dato importante de este estudio radica en el incremento sutil de la esperanza de vida en el grupo de niños en los que se establecía el diagnóstico de forma rápida pero el tratamiento no se instauraba hasta la aparición de síntomas asociados a la infección y/o inmunodepresión (14,3 años), con un CEI sin embargo mucho más elevado (5.150 dólares/año de vida ganado). Este hecho pone de manifiesto la importancia del inicio del tratamiento una vez confirmada la infección, independientemente del estado inmunitario, ya que el riesgo de muerte es aún elevado en los niños en los que se retrasa el tratamiento hasta la aparición de los síntomas y/o la inmunodepresión, con una mortalidad del 14-27% durante el primer año de TAR<sup>2</sup>.

En las **Tablas 6 y 7** se detallan los costes de los antirretrovirales aprobados en niños y adolescentes. Con el objetivo de facilitar el cálculo de los mismos en



los niños menores de 12 años, en los que la dosificación varía en función del peso o de la superficie corporal, se presenta el coste diario por kg de peso o m<sup>2</sup> de superficie corporal para cada fármaco antirretroviral. En aquellos fármacos en los que la dosificación se establece según rangos de peso o de superficie corporal, se ha realizado directamente el cálculo del coste diario (expresado como coste/día).

Por último cabe destacar que la incorporación de nuevos fármacos antirretrovirales con mejores perfiles tanto de seguridad como de eficacia y pautas posológicas más sencillas que favorecen el cumplimiento terapéutico, han permitido aumentar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. Este hecho lleva implícito un incremento de los costes directos asociados al TAR, por lo que resulta fundamental garantizar la eficiencia en la selección de la terapia.

En la tabla 8 se muestra el análisis coste/eficacia del TAR en el paciente pediátrico naïve. Para ello se han seleccionado los ensayos clínicos realizados en niños infectados por el VIH no tratados previamente, en los que se evalúa la eficacia de la terapia antirretroviral, definida como el porcentaje de pacientes que alcanzan una CVP < 400 copias/ml y < 50 copias/ml tras 24 - 48 semanas de tratamiento. Se ha considerado en todos los casos el análisis por intención de tratar en la evaluación de la eficacia. Con el objetivo de facilitar el análisis sólo se han tenido en cuenta los costes directos asociados a la terapia antirretroviral durante 24-48 semanas, sin considerar los costes relaciones con la aparición de efectos adversos y con la realización de pruebas complementarias (test de resistencias, determinación HLA B\*5701). Es importante destacar que los datos son orientativos y es necesario interpretarlos con cautela, debido a varios motivos: 1) los ensayos clínicos se han realizado en poblaciones no homogéneas, con rangos de edad comprendidos entre 14 días - 21 años, pudiendo influir en la respuesta al tratamiento; 2) a diferencia de los análisis farmacoeconómicos realizados en adultos, en los que los estudios son más homogéneos, en los ensayos clínicos realizados en niños existe una gran variabilidad en cuanto a las combinaciones de antirretrovirales utilizadas, fundamentalmente las combinaciones de ITIAN, siendo las más frecuentes las asociaciones de AZT+3TC y ABC+3TC. Por ello, en los estudios en los que no

existía una única combinación de ITIAN se ha realizado una aproximación calculando la media del coste de ambas asociaciones de fármacos o el coste proporcional si se especificaba el porcentaje de pacientes tratados con cada combinación de AR. Con el objetivo de homogeneizar los cálculos, se ha considerado un paciente promedio, con un peso de 30kg y una superficie corporal de 1 m<sup>2</sup> en el caso de los niños > 3 años, y un peso de 15 kg y superficie corporal de 0,52 m<sup>2</sup> para los menores de 3 años. La relación coste/eficacia se ha determinado mediante el cociente entre el coste directo del tratamiento antirretroviral y el dato de eficacia expresado en tanto por 1, obteniéndose el coste por paciente respondedor en la semana 24 y 48 de TAR.

## Referencias

<sup>1</sup> Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants Born to HIV-infected mothers in África: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364: 1236-1243.

<sup>2</sup> Collins IJ, Cairns J, Ngo-Giang-Huong N, Sirirungsi W, Leechanachai P, Le Coeur S, et.al; Programme for HIV Prevention and Treatment Study Team. Cost-effectiveness of early infant HIV diagnosis of HIV-exposed infants and immediate antiretroviral therapy in HIV-infected children under 24 months in Thailand. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e91004.

# **APÉNDICE**

## **TABLAS**

### **DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Tabla 1. CLASIFICACIÓN CLÍNICO-INMUNOLÓGICA DE LOS NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS INFECTADOS POR VIH (CDC 1994 Y 2014)<sup>1,2</sup>

**CATEGORÍAS CLÍNICAS/INMUNOLÓGICAS**

<b>Clínicas</b>	<b>N:</b>	<b>A:</b>	<b>B:</b>	<b>C:</b>
	Asintomática	Síntomas leves	Síntomas moderados	Síntomas graves
<b>Inmunológicas**:</b>				
1: Sin inmunodepresión	<b>N1</b>	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
2: Inmunodepresión moderada	<b>N2</b>	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
3: Inmunodepresión grave	<b>N3</b>	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

---

** Inmunológicas	<12 meses	1-5 años	6-12 años
1 CD4	>1500/mm3, >25%	>1000/mm3, >25%	>500/mm3, >25%
2 CD4	750-1499/mm3, 15-24%	500-999/mm3, 15-24%	200- 499/mm3, 15-24%
3 CD4	<750/mm3, <15%	<500/mm3, <15%	<200/mm3, <15%

\* En 2014 los CDC revisan la definición de caso de infección por el VIH confirmada, haciéndola aplicable a todos los grupos de edad. Incluyen el estadio 0 en la situación de infección reciente (menor de 6 meses), período de alta contagiosidad, y desconocido cuando no se conocen los CD4.

1-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.

2-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection-- United States, 2014. MMWR Recomm Rep 2014; 63:1.

**Tabla 2. Tratamiento de inicio recomendado**

<b>Edades</b>	<b>Pautas de elección</b>	<b>Pauta alternativa</b>
<b>14 días a &lt;3 años</b>	<b>2 ITIAN<sup>1</sup> + LPV/r</b>	<b>2 o 3 ITIAN<sup>2</sup> + NVP</b> (si no tolerabilidad a lopinavir/ritonavir y no expuesto previamente a nevirapina)
<b>≥ 3 años</b>	<b>2 ITIAN<sup>1</sup> + LPV/r</b> <b>2 ITIAN<sup>1</sup> + EFV</b>	<b>2 ITIAN<sup>1</sup> + NVP</b>
<b>≥ 6 años</b>	<b>2 ITIAN<sup>1</sup> + ATV/r</b> <b>2 ITIAN<sup>1</sup> + EFV</b>	<b>2 ITIAN<sup>1</sup> + LPV/r o DRV/r<sup>3</sup></b> <b>2 ITIAN<sup>1</sup> + NVP</b>
<b>≥ 12 años</b>	<b>2 ITIAN<sup>4</sup> + ATV/r o DRV/r</b> <b>2 ITIAN<sup>4</sup> + EFV</b>	<b>2 ITIAN<sup>4</sup> + LPV/r</b> <b>2 ITIAN<sup>4</sup> + NVP</b> <b>2 ITIAN<sup>4</sup> + DTG<sup>5</sup> o RAL<sup>5</sup></b>

<sup>1</sup>ITIAN de elección: ABC + 3TC o FTC. Si HLA-B\* 5701 positivo: ZDV + 3TC o FTC

<sup>2</sup>ITIAN: ABC + 3TC o FTC + ZDV si menor de 12 meses o en niños de 1 a 3 años con alta carga viral (> 100.000 copias/ml) o signos de afectación del SNC

<sup>3</sup>DRV/r podría utilizarse en niños entre 6 y 12 años si tienen resistencias o intolerancia a otros IP.

<sup>4</sup>ITIAN de elección: TDF + FTC, si CV < 100.000 copias/ml: ABC + 3TC

<sup>5</sup>DTG o RAL sólo en circunstancias especiales, incluyendo resistencias transmitidas, toxicidad o posibles interacciones medicamentosas.

**Tabla 3. Estrategias terapéuticas en pacientes pediátricos en situación de fracaso virológico del TAR asociado a mutaciones de resistencia**

TAR previo	Nuevo TAR
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + 1 IP/r  2 ITIAN + 1 InInt
2 ITIAN + 1 IP/r	2 ITIAN + 1 ITINN  2 ITIAN + 1 IP/r distinto  2 ITIAN + 1 InInt  1 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP/r distinto  1 ITIAN + 1 InInt + 1 ITINN o 1 IP/r distinto
TAR que incluye ITIAN, ITINN y IP/r	1 ITIAN + 1 IP/r  1 ITIAN + 1 IP/r + 1 InInt  1 ITIAN + 1 IP/r + ETR  >1 ITIAN + 2 IP/r  En todos los casos, consultar con un experto y considerar individualmente la adición de otros FAR: ENF, MVC

**Tabla 4. Interacciones medicamentosas más significativas de los FAR más utilizados en pediatría.**

<b>Fármaco</b>	<b>Contraindicaciones<sup>1</sup></b>	<b>Observaciones/otras interacciones<sup>2</sup></b>
<b>ZDV</b>	Doxorrubicina	AVQ-PRG, ganciclovir, metadona, ribavirina, valganciclovir
<b>3TC</b>	FTC	Foscarnet
<b>FTC</b>	3TC	
<b>ABC</b>		
<b>TFD</b>		ATV, DRV/r, ganciclovir, LPV/r, telaprevir, valganciclovir
<b>ATV±RTV<sup>1</sup></b>	ETV, NVP	Antiácidos, AVQ-PRG, EFV, IBP, IH2, posaconazol, TFD
<b>DRV/r<sup>1</sup></b>		ART-LMF, beclometasona, paroxetina, pravastatina, sertralina, TFD
<b>LPV/r<sup>1</sup></b>		ART-LMF, AVQ-PRG, bupropion, EFV, lamotrigina, TFD, valproato
<b>EFV</b>	ATV (sin RTV), cisaprida, boceprevir, derivados ergotamina, ETV, midazolam VO, NVP, pimizida, simeprevir, triazolam	ATV, anticonceptivos hormonales, atorvastatina, AVQ-PRG, Ca antagonistas, carbamacepina, diltiazem, DLG, DRV/r, fenitoína, fenobarbital, LPV/r, metadona, midazolam IV, paroxetina, pravastatina, posaconazol, rifampicina, sertralina, telaprevir, verapamil
<b>ETR</b>	ATV, carbamacepina, EFV, fenitoína, fenobarbital, IP no potenciados, NVP, rifampicina, simeprevir,	Atorvastatina, diazepam, fluconazol, DLG, fluvastatina, paroxetina, sildenafil, telaprevir, voriconazol,
<b>NVP</b>	ATV, DLG, EFV, ETV, ketoconazol, rifampicina, simeprevir	Anticonceptivos hormonales, Ca antagonistas, carbamacepina, diltiazem, fenitoína, fenobarbital, fluconazol, LPV/r, metadona, verapamil, voriconazol
<b>DTG</b>	NVP	Carbamacepina, EFV, fenobarbital, fenitoína, metmorfina, rifampicina, rifapentina
<b>RAL</b>		Rifampicina
<b>ENF</b>		Sin interacciones de importancia clínica

<sup>1</sup>Fármacos contraindicados.

**IP:** amiodarona, cisaprida, derivados de ergotamina, hierba de S. Juan, lovastatina, midazolam, pimizida, rifampicina (evitar rifapentina), simvastatina, salmeterol, sildenafil, triazolam.

**ITINN:** hierba de S. Juan, rifapentina,

<sup>2</sup>Precaución: consultar guías terapéuticas o ficha técnica.

**IPs:** anticonceptivos hormonales, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, boceprevir, budesonida, Ca antagonistas, carbamazepina, ciclosporina, claritromicina, colchicina, dexametasona, diltiazem, fenitoína, fenobarbital, fluticasona, fluvastatina, hipolipemiantes (inhibidores de la HMG CoA reductasa; pitavastatina y pravastatina son los que menos interacciones presentan), itraconazol, metadona, metilprednisolona, oxicodona, prednisona, rifabutina, simeprevir, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, telaprevir, trazodona, voriconazol, warfarina.

**ITINN:** alprazolam, ART-LMF, ciclosporina, claritromicina, dexametasona, traconazol, lovastatina, rifabutina, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, voriconazol, warfarina.

**InInt:** antiácidos y otros productos con Mg, Zn, Ca, Fe, Al (incluye multivitamínicos y minerales).

**Tabla 5. Posibilidad de combinación de FAR según las interacciones entre ellos.**

<b>Libres</b>	<b>Con ajuste</b>	<b>Normalmente contraindicadas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <sup>1</sup>DRV/r con ETR</li> <li>- DRV/r-NVP.</li> <li>- <sup>2</sup>ZDV, 3TC, FTC, ABC, TFD, entre sí</li> <li>- ATV o DRV/r o LPV/r con DTG o RAL</li> <li>- LPV/r-ETR</li> <li>- <sup>3</sup>RAL con EFV o ETR</li> <li>- <sup>4</sup>RAL-NVP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <sup>5</sup>DRV/r-EFV</li> <li>- <sup>6</sup>LPV/r con EFV o NVP</li> <li>- <sup>7</sup>DTG-ETR</li> <li>- <sup>8</sup>DTG-EFV</li> <li>- <sup>9</sup>ATV o DRV/r o LPV/r con TFD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <sup>10</sup>ATV con EFV o TFD</li> <li>- ATV con NVP o ETR</li> <li>- NVP-DTG</li> <li>- 3TC-FTC</li> </ul>

<sup>1</sup>Monitorizar respuesta: pueden bajar los niveles de los fármacos. <sup>2</sup>Excepto EPV-FTC. <sup>3</sup>Posible disminución niveles de RGV. <sup>4</sup>Aunque sin datos farmacocinéticos. <sup>5</sup>Monitorizar estrechamente. Considerar niveles. <sup>6</sup>Aumentar dosis de LPV/r un 25% (33% si solución). <sup>7</sup>Sólo si se combina con ATV/r, DRV/r o LPV/r. <sup>8</sup>Evitar si se sospechan resistencias a inhibidores de la integrasa (EFV disminuye concentración de DLG). <sup>9</sup>Monitorizar toxicidad. <sup>10</sup>Utilizar siempre con ATV/r

**Abreviaturas.**

ART-LMF: artemeter-lumefantrina; AVQ-PRG: atovaquona-proguanil; IBP: inhibidores de la bomba de protones. IH2: inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>.



Tabla 6. Coste de los fármacos antirretrovirales comercializados en España y aprobados en niños hasta los 12 años.

Rango edad	Familia AR	AR	Medicamento	Coste/mg (PVL+4% IVA - Dto oficial)	Pauta posológica	Coste/día* (PVL+4% IVA Dto oficial)
< 1 año	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,012 €	16 mg/kg QD	0,19 €/kg
		ddl	ddl 25mg cáp ddl 50mg cáp ddl 100mg cáp	0,010 € 0,011 € 0,011 €	100 mg/m2 BID (3-8 meses) 240 mg/m2 QD (>8 meses)	1,96 €/m2 2,63 €/m2
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019 €	6 mg/kg QD	0,12 €/kg
		d4T	d4T 1mg/ml sol oral 200ml	0,088 €	1 mg/kg BID	0,18 €/kg
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007 €	8 mg/kg QD	0,06 €/kg
		AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,005 €	12 mg/kg BID (4-9kg) 9 mg/kg BID (9-30kg)	0,11 €/kg 0,08 €/kg
	ITINN	NVP	NVP 10mg/ml sol oral 240ml	0,009 €	150-200 mg/m2 BID	2,64-3,52 €/m2
	IP	LPV/r	LPV/r 80/20 mg/ml sol oral 60 ml	0,015 €	300/75 mg/m2 BID (14 días-6 meses) 230/57,5 mg/m2 BID (6-18 meses)	6,71 €/m2
1-3 años	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,012 €	16 mg/kg/día	0,19 €/kg
		ddl	ddl 100mg cáp ddl 125mg cáp ddl 150mg cáp	0,011 € 0,012 € 0,011 €	240 mg/m2 QD	2,63 €/m2
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019 €	6 mg/kg QD	0,12 €/kg
		d4T	d4T 1mg/ml sol oral 200ml	0,088 €	1 mg/kg BID	0,18 €/kg
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007 €	8 mg/kg QD	0,06 €/kg
		TDF	TDF 33mg/g gránulos 60g	0,038 €	8 mg/kg QD	0,30 €/kg
	AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,005 €	9 mg/kg BID (9-30kg)	0,08 €/kg	
	ITINN	NVP	NVP 10mg/ml sol oral 240ml	0,009 €	150-200 mg/m2 BID	2,64-3,52 €/m2
	IP	LPV/r	LPV/r 80/20 mg/ml sol oral 60 ml LPV/r 100 mg comp	0,015 € 0,016 €	230/57,5 mg/m2 BID 200/50mg BID (15-25kg o 0,5-0,9 m2)	6,71 €/m2 6,41 €/día
	InInt	RAL	RAL 25mg comp masticables RAL 100mg comp masticables	0,028 € 0,028 €	75mg BID (11-14 kg) 100mg BID (14-20 kg)	4,15 €/día 5,53 €/día
3-6 años	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,012 €	16 mg/kg QD	0,19 €/kg
		ddl	ddl 125mg cáp ddl 150mg cáp ddl 200mg cáp	0,012 € 0,011 € 0,012 €	240 mg/m2 QD	2,63 €/m2
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019 €	6 mg/kg QD	0,12 €/kg
		d4T	d4T 1mg/ml sol oral 200ml	0,088 €	1 mg/kg BID	0,18 €/kg
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007 €	8 mg/kg QD	0,06 €/kg
		TDF	TDF 33mg/g gránulos 60g	0,038 €	8 mg/kg QD	0,30 €/kg
	AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,005 €	9 mg/kg BID (9-30kg)	0,08 €/kg	
	ITINN	NVP	NVP 10mg/ml sol oral 240ml NVP 100 mg comp liberación prolongada	0,009 € 0,015 €	150-200 mg/m2 BID 200-300mg QD	2,64-3,52 €/m2 2,96-4,44 €/día
		EFV	EFV 50mg comp EFV 100mg comp EFV 200mg comp	0,009 €	200mg QD (13-15kg) 250mg QD (15-20kg) 300mg QD (20-25kg) 350mg QD (25-32,5kg)	1,84 €/día 2,30 €/día 2,76 €/día 3,22 €/día
		LPV/r	LPV/r 100mg comp	0,016 €	300/75 mg BID (25-35kg)	9,62 €/día
		IP	DRV/r	DRV 100mg/ml sol oral 200ml DRV 75mg comp DRV 150mg comp	0,017 €	200mg/32mg ritonavir BID (10-11kg) 220mg/32mg ritonavir BID (11-12kg) 240mg/40mg ritonavir BID (12-13kg) 260mg/40mg ritonavir BID (13-14kg) 375mg/50mg ritonavir BID (15-30kg)
	InInt		RAL	RAL 25mg comp masticables RAL 100mg comp masticables	0,028 € 0,028 €	150mg BID (20-28 kg) 200mg BID (28-40 kg)

\* Coste calculado en base al precio de venta del laboratorio (P.V.L) con el 4% de I.V.A y con la reducción establecida según el Real Decreto-Ley 8/2010 por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, modificado por el Real Decreto Ley 9 /2011. Precios actualizados a septiembre de 2014.

En caso de existir distintos medicamentos comercializados con el mismo principio activo y dosis, se ha tomado como referencia aquel de menor precio.

**Tabla 7. Coste de los fármacos antirretrovirales comercializados en España y aprobados en niños hasta los 12 años (continuación)**

Rango edad	Familia AR	AR	Medicamento	Coste/mg* (PVL+4% IVA - Dto oficial)	Pauta posológica	Coste/día* (PVL+4% IVA - Dto oficial)
6-12 años	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,012 €	16 mg/kg QD	0,19 €/kg
		ddl	ddl 200mg cáp ddl 250mg cáp	0,012 € 0,012 €	240 mg/m2 QD	2,88 €/m2
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019 €	6 mg/kg QD	0,12 €/kg
		d4T	d4T 1mg/ml sol oral 200ml d4T 30mg cáp d4T 40mg cáp	0,088 € 0,074 € 0,058 €	1 mg/kg BID 30mg BID (30-59 kg) 40 mg BID (? 60kg)	0,18 €/kg 4,46 €/día 4,61 €/día
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml 3TC 150mg cáp	0,007 €	8 mg/kg QD	0,06 €/kg
		TDF	TDF 123 mg comp TDF 163 mg comp TDF 204 mg comp TDF 245 mg comp	0,038 €	8 mg/kg QD	0,30 €/kg
		AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml AZT 250mg cáp AZT 300mg cáp	0,005 € 0,005 € 0,005 €	9 mg/kg BID (9-30kg) 250-300mg BID (? 30kg)	0,08 €/kg 2,39 €/día 2,87 €/día
	ITINN	NVP	NVP 200mg comp NVP 100mg comp liberación prolongada NVP 400mg comp liberación prolongada	0,009 € 0,015 € 0,009 €	200mg BID 300-400mg QD	3,52 €/día 4,45 €/día 3,50 €/día
		EFV	EFV 200mg comp EFV 600mg comp	0,009 €	400mg QD (32,5-40kg) 600mg QD (? 40kg)	3,68 €/día 5,51 €/día
		ETV	ETV 100mg comp LPV/r 200mg comp	0,029 €	100mg BID (16-20 kg) 125mg BID (20-25kg) 150mg BID (25-30 kg) 200mg BID (? 30kg)	5,70 €/día 7,13 €/día 8,56 €/día 11,41 €/día
	IP	LPV/r	LPV/r 100 mg comp LPV7r 200 mg comp	0,016 € 0,016 €	300/75 mg BID (25-35kg) 400/100mg BID (?35kg)	9,62 €/día 12,83 €/día
		ATV/r	ATV 150mg cáp ATV 200mg cáp ATV 300mg cáp	0,039 € 0,031 € 0,041 €	150mg/100mg ritonavir QD (15-20kg) 200mg/100mg ritonavir QD (20-40kg) 300mg/100mg ritonavir QD (? 40kg)	6,51 €/día 6,83 €/día 12,94 €/día
		DRV/r	DRV 75mg comp DRV 150mg comp DRV 600mg comp	0,017 € 0,015 €	375mg/50mg ritonavir BID (15-30kg) 450mg/60mg ritonavir BID (30-40kg) 600mg/100mg ritonavir BID (? 40kg)	13,56 €/día 16,28 €/día 19,73 €/día
		FPV	FPV 50mg/ml susp oral 225 ml FPV 700mg comp	0,007 €	18mg/kg+3mg/kg ritonavir BID (25-32kg) 18mg/kg+100mg ritonavir BID (33-38kg) 700mg/100mg ritonavir BID (? 39kg)	0,30 €/kg 0,252 €/kg + 1,44€ 10,84 €/día
		InInt	RAL	RAL 100mg comp masticables RAL 400mg comp	0,028 € 0,028 €	200mg BID (28-40 kg) 300mg BID (?40 kg) 400 mg BID (>25kg)
	IF	T-20	T-20 90mg vial	0,272 €	2mg/kg BID (11-42,6kg) 90mg BID (? 42,6kg)	1,09 €/kg 48,91 €/día

\* Coste calculado en base al precio de venta del laboratorio (P.V.L) con el 4% de I.V.A y con la reducción establecida según el Real Decreto-Ley 8/2010 por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, modificado por el Real Decreto Ley 9/2011. Precios actualizados a septiembre de 2014.

En caso de existir distintos medicamentos comercializados con el mismo principio activo y dosis, se ha tomado como referencia aquel de menor precio.

**Tabla 8. Coste de los fármacos antirretrovirales comercializados en España y aprobados en adolescentes (12 – 18 años).**

Familia AR	AR	Medicamento	Coste/unidad* (coste/mg)	Pauta posológica	Coste/día* (PVL+4% IVA - Dto oficial)	Coste* 48 semanas (PVL+4% IVA - Dto oficial)
ITIAN	ABC	ABC 300mg comp	3,62 € (0,012 €)	600mg QD	7,24 €	2.431,67 €
	ddl	ddl 250mg cáp ddl 400mg cáp	3,09 € (0,012 €) 4,95 € (0,012 €)	250mg QD (< 60kg) 400mg QD (? 60 kg)	3,09 € 4,95 €	1.039,51 € 1.663,35 €
	FTC	FTC 200mg cáp	4,73 € (0,024 €)	200mg QD	4,73 €	1.587,61 €
	d4T	d4T 30mg cáp d4T 40mg cáp	2,23 € (0,074 €) 2,30 € (0,058 €)	30mg BID (< 60kg) 40mg BID (? 60kg)	4,46 € 4,61 €	1.497,68 € 1.547,64 €
	3TC	3TC 300mg comp	2,17 € (0,007 €)	300mg QD	2,17 €	730,80 €
	TDF	TDF 245mg comp	9,07 € (0,037 €)	245mg QD	9,07 €	3.048,29 €
	AZT	AZT 250mg cáp AZT 300mg cáp	1,20 € (0,005 €) 1,44 € (0,005 €)	250-300mg BID	2,39 € 2,87 €	803,81 € 964,59 €
	ABC+3TC	ABC/3TC 600mg/300mg comp	9,41 €	600mg/300mg QD	9,41 €	3.162,61 €
	AZT+3TC	AZT/3TC 300mg/150mg comp	1,79 €	300mg/150mg BID	3,58 €	1.202,88 €
	FTC+TDF	FTC/TDF 200mg/245mg comp	13,46 €	200mg/245mg QD	13,46 €	4.522,55 €
	AZT+3TC+ABC	ABC/3TC/AZT 300mg/150mg/300mg comp	7,86 €	300mg/150mg/300mg BID	15,72 €	5.281,92 €
ITINN	NVP	NVP 200mg comp NVP 400mg comp liberación prolongada	1,76 € (0,009 €) 3,50 € (0,009 €)	200mg BID 400mg QD	3,52 € 3,50 €	1.181,69 € 1.176,00 €
	EFV	EFV 600mg comp	5,51 € (0,009 €)	600mg QD	5,51 €	1.852,26 €
	FTC+TDF+EFV	FTC/TDF/EFV 200mg/245mg/600mg comp	19,39 €	200mg/245mg/600mg QD	19,39 €	6.515,06 €
	ETV	ETV 200 mg comp	5,70 € (0,029 €)	200mg BID	11,41 €	3.833,75 €
	IP	ATV/r	ATV 300mg cáp	12,22 € (0,041 €)	300mg/100mg ritonavir QD	12,94 €
LPV/r		LPV/r 200mg comp	3,21 € (0,016 €)	400mg BID	12,83 €	4.309,98 €
DRV/r		DRV 800mg comp DRV 600mg comp	12,45 € (0,016 €) 9,14 € (0,015 €)	800mg/100mg ritonavir QD 600mg/100mg ritonavir BID	13,17 € 19,73 €	4.424,83 € 6.628,84 €
FPV/r		FPV 700mg comp	4,70 € (0,007 €)	700mg/100mg ritonavir BID	10,84 €	3.640,99 €
TPV/r		TPV 250mg cáp	5,65 € (0,023 €)	500mg/200mg ritonavir BID	25,49 €	8.563,92 €
InInt		RAL	RAL 400mg comp	11,06 € (0,028 €)	400mg BID	22,13 €
	DTG	DTG 50mg comp	18,44 € (0,369 €)	50mg QD	18,44 €	6.195,28 €
IF	T-20	T-20 90mg vial	24,46 € (0,272 €)	90mg BID	48,91 €	16.433,76 €

\* Coste calculado en base al precio de venta del laboratorio (P.V.L) con el 4% de I.V.A y con la reducción establecida según el Real Decreto-Ley 8/2010 por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, modificado por el Real Decreto Ley 9 /2011. Precios actualizados a septiembre de 2014.

En caso de existir distintos medicamentos comercializados con el mismo principio activo y dosis, se ha tomado como referencia aquel de menor precio.

**Tabla 9. Análisis coste/eficacia del tratamiento antirretroviral en el paciente naïve pediátrico**

Rango edad	Estudio	TAR	Dosificación (mg/día)	24 SEMANAS				48 SEMANAS			
				Coste*	Eficacia <400 cp/ml (%)	Eficacia <50 cp/ml (%)	Coste/eficacia (24 semanas)	Coste*	Eficacia <400 cp/ml (%)	Eficacia <50 cp/ml (%)	Coste/eficacia (48 semanas)
< 3 años	IMPAACT P1060 (no expuestos a NVP intraparto)	AZT + 3TC + LPV/r	AZT 9mg/kg BID 3TC 8 mg/kg QD LPV/r 300/75 mg/m2 BID	1.117 €	80,70	ND	<b>1.384 €</b>	2.234 €	ND	ND	ND
		AZT + 3TC + NVP	AZT 9mg/kg BID 3TC 8 mg/kg QD NVP 160-200 mg/m2 BID	660 €	59,20	ND	<b>1.115 €</b>	1.321 €	ND	ND	ND
	IMPAACT P1030 (< 6 meses)	2 ITIAN + LPV/r	LPV/r 300/75 mg/m2 BID	1.258 €	53,00	ND	<b>2.369 €</b>	2.512 €	71,00	73,00	<b>3.537 € - 3.441 €</b>
< 12 años	EPPICC	2 ITIAN + 1 IP/r	AZT+3TC; ABC+3TC + LPV/r	2.589 €	ND	ND	ND	5.198 €	71,00	ND	<b>7.321 €</b>
		2 ITIAN + 1 IP (no potenciado)	AZT+3TC; ABC+3TC + NFV	ND	ND	ND	ND	ND	51,00	ND	ND
		2 ITIAN + 1 ITINN	ddl+d4T; AZT+3TC + NVP	1.619 €	ND	ND	ND	3.237 €	64,00	ND	<b>5.058 €</b>
		3 ITIAN + 1 ITINN	AZT+ABC+3TC+NVP	2.255 €	ND	ND	ND	4.509 €	84,00	ND	<b>5.368 €</b>
	PENPACT-1	2 ITIAN + 1 IP/r	AZT+3TC; ABC+3TC; d4T+3TC; ddl+d4T + LPV/r; FPV/r	2.622 €	73,00	ND	<b>3.592 €</b>	5.244 €	ND	ND	ND
		2 ITIAN + 1 ITINN	AZT+3TC; ABC+3TC; d4T+3TC; ddl+d4T + EFV; NVP	2.541 €	80,00	ND	<b>3.177 €</b>	5.082 €	ND	ND	ND
	PACTG P1021 (> 3 años)	ddl+FTC+EFV	ddl 240 mg/m2 QD+ FTC 6mg/kg QD+ EFV 350mg QD	1.588 €	81,00	79,00	<b>1.960 € - 2.010 €</b>	3.175 €	84,00	73,00	<b>3.780 € - 4.350 €</b>

\* Coste calculado en base al precio de venta del laboratorio (P.V.L) con el 4% de I.V.A y con la reducción establecida según el Real Decreto-Ley 8/2010 por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, modificado por el Real Decreto Ley 9 /2011. Precios actualizados a septiembre de 2014.