

**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN
POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA
(Abril 2019)**

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



SEIP
Sociedad Española de Infectología Pediátrica



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

SECRETARÍA GENERAL
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL
DE SALUD PÚBLICA,
CALIDAD E INNOVACIÓN

SECRETARÍA
DEL PLAN NACIONAL
SOBRE EL SIDA

Comité de Redacción

Coordinadores:

Rosa Polo	Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid
Jose Tomás Ramos	Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Luis Manuel Prieto	Hospital 12 de Octubre, Madrid

Revisores:

Claudia Fortuny	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
María José Mellado	Hospital La Paz, Madrid
María Luisa Navarro	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
Pablo Rojo	Hospital 12 de Octubre, Madrid

Redactores:

Jose Antonio Couceiro	Hospital de Pontevedra, Pontevedra
Luis Escosa	Hospital La Paz, Madrid
Cristina Esteva	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
M ^a Isabel Gonzalez-Tomé	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Sara Guillén	Hospital de Getafe, Getafe
Beatriz Jiménez	Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
Andrea Martín	Hospital Vall'd Hebron, Barcelona
David Moreno	Hospital Carlos Haya, Málaga
M ^a Angeles Muñoz	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
África Holguín	Hospital Ramón y Cajal, Madrid
M ^a Luisa Navarro	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
Olaf Neth	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Lola Falcón	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Pablo Rojo	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Jesús Saavedra	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
Talía Sainz	Hospital La Paz, Madrid
Javier Sánchez	Hospital de Getafe, Getafe

Índice

1. Introducción.
2. Evaluación clínica y de laboratorio para guiar el TAR.
3. Tratamiento antirretroviral de inicio.
4. Cambio del TAR en pacientes con CVP indetectable.
5. Fracaso del tratamiento antirretroviral.
6. Factores que condicionan el éxito del tratamiento antirretroviral.
7. Situaciones especiales.
8. Coste comparativo de las diferentes combinaciones de antirretrovirales.

Abreviaturas

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

BIC: Bictegravir

BID: Pauta de tratamiento administrada dos veces al día

COBI: Cobicistat

CVP: Carga viral plasmática

d4T: Estavudina

DBS: *dried blood spots*

ddI: Didanosina

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ENF: Enfuvirtida

ETR: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FAR: Fármacos antirretrovirales

FTC: Emtricitabina

FV: Fracaso virológico

IAVIH: Infección aguda por VIH

INI: Inhibidor de integrasa

IO: Infecciones oportunistas

IP: Inhibidor de proteasa

IP/r: Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir

ITIAN: Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido

ITINN: Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

ITS: infección de transmisión sexual

ITVIH: Infección temprana por VIH

TAR: Tratamiento antirretroviral

MR: Mutaciones de resistencia

MRT: Mutaciones de resistencia transmitidas

MTF: Monitorización terapéutica de fármacos

MVC: Maraviroc

NVP: Nevirapina

QD: Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día

RAL: Raltegravir

RPV: Rilpivirina

RTV: Ritonavir

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

TAF: Tenofovir alafenamida

TAM: Mutaciones asociadas a análogos de timidina

TAR: Tratamiento antirretroviral

TB Tuberculosis

TDF: Tenofovir disoproxil fumarato

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Principios Generales, justificación, objetivos y alcance.

El tratamiento antirretroviral (TAR) evoluciona de forma muy rápida exigiendo a los profesionales la realización de revisiones continuas de todos los aspectos relacionados con las recomendaciones sobre el mismo. En el caso de los niños, la historia natural de la enfermedad, la respuesta inmunológica y virológica, la evolución, la farmacocinética de los 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, Consumo y Bienestar Social (MSCBS)¹⁻⁵. Debe tenerse en cuenta que, aún cuando la información en relación al TAR en pacientes pediátricos debería basarse en ensayos clínicos, no siempre se dispone de la misma. Por ello, la mayor parte de las recomendaciones de las presentes guías se basan en la información procedente de estudios de cohorte, datos de adultos y opinión de expertos.

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^{1,2}, incluyendo la específica para niños en países vías de desarrollo⁶. 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 donde se sigue al paciente 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 seleccionar resistencias. 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. 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.

12. 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.

13. Todos los pacientes con infección por VIH-1 iniciarán TAR para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes^{1,2}.

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, linfocitos CD4+, carga viral. La fecha de búsqueda ha sido hasta **septiembre de 2018**. 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 publicara 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)⁷.

Referencias

- 1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en enero de 2019.
- 2.- Foster C, Bamford A, Turkova A, *et al*. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. HIV Med. 2017;18:133-34.
- 3.- 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.
- 4.- Ramos JT, De José MI, Polo R, *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.
- 5.- Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Disponible en: www.msssi.es. Consultado en octubre de 2018.
- 6.- WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Disponible en <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> Consultado en enero de 2019.
- 7.- Kish MA, Infectious Diseases Society of America. 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

La historia natural de la infección por el VIH se caracteriza por la inmunosupresión progresiva secundaria a la depleción de linfocitos CD4+, de manera que los portadores quedan expuestos a infecciones oportunistas (IO) y otras enfermedades relacionadas. La mayoría de los niños sin tratamiento muestran progresión a sida o muerte antes de los 5 años de edad^{1,2}.

Se distinguen dos patrones básicos de progresión en la infección no tratada: una progresión rápida a enfermedad en los dos primeros años de vida o, más comúnmente, una progresión lenta con deterioro clínico e inmunológico progresivo a lo largo de la primera década de vida.

La rapidez de la progresión es inversamente proporcional a la cifra de linfocitos CD4+ de la madre y más marcada en lactantes con infección intrauterina³⁻⁵.

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^{2,3}.

En la evaluación clínica del niño portador del VIH es fundamental su clasificación clínica (Tabla 1) e inmunológica. La revisión CDC de 2014 clasifica la infección en todos los grupos etarios en estadios 1, 2 y 3 sobre la base del recuento absoluto de linfocitos CD4+, excepto en el caso de la persona que refiera una IO definitoria de estadio 3 (p.e. sida). El valor porcentual de linfocitos 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 ≥6 años) quedan reflejados en la tabla adjunta (Tabla 2). Si se desconoce la cifra de linfocitos 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 linfocitos CD4+⁴.

El estadio 0 es un 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 estadios⁴.

La OMS utiliza también criterios clínicos e inmunológicos. Sus estadios clínicos clasifican en 4 estadios desde asintomático a gravemente sintomático. La clasificación de la OMS incluye además 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. 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 alteración, leve, moderada y grave. El sistema de clasificación inmunológica de la OMS se basa en la edad y utiliza el valor porcentual de linfocitos CD4+ hasta los 5 años de edad⁵.

Tras la confirmación analítica de la infección por el VIH, los niños 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 (retraso del crecimiento, microcefalia, problemas físicos y sociales, desarrollo psicomotor, etc.)^{6,7}.

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 radiografía de tórax. Otras pruebas basales dependerán de la situación clínica del paciente y del recuento de linfocitos CD4+. En situaciones avanzadas está indicado fondo de ojo. Otras pruebas a considerar, según la historia epidemiológica, clínica y situación inmunológica incluyen cribado de ITS, densitometría ósea, ecocardiograma, función pulmonar 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^{6,7}.

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.

Antes de iniciar el 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 entre las 1 y 2 semanas y otro 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 además de la valoración de la eficacia comprenderá la tolerabilidad, los posibles efectos secundarios y la adherencia. Los controles clínicos posteriores se realizarán habitualmente cada 3-4 meses^{6,7}.

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

- 1.- Sánchez JM, Ramos Amador JT, Fernández de Miguel S, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:863-7.
- 2.- Peacock-Villada E, Richardson BA, John-Stewart GC. Post-HAART outcomes in pediatric populations: comparison of resource-limited and developed countries. *Pediatrics*. 2011;127:e423-41.
- 3.- Violarì A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359:2233-44.
- 4.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection-- United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63:1.
- 5.- 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. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/> Consultado en enero de 2019.
- 6.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en enero de 2019.
- 7.- Foster C, Bamford A, Turkova A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Med*. 2017;18:133-34.

2.2 Evaluación de laboratorio y otros estudios complementarios

2.2.1. Linfocitos CD4+

La monitorización de niños con infección VIH plantea cuestiones complejas. En particular, los rangos normales y el valor del recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral plasmática (CVP) como valor predictivo del riesgo de progresión de enfermedad, varían significativamente según la edad. En la interpretación del recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ en niños, el facultativo debe considerar la edad como un factor a tener en cuenta^{1,2}. El recuento y valores porcentuales de linfocitos CD4+ en recién nacidos sanos, no VIH, son superiores a los valores observados en adultos no VIH, y disminuyen lentamente hasta valores de adultos a la edad de 6 años³. Se ha

demonstrado que el porcentaje de linfocitos CD4+ no proporciona un valor pronóstico más útil que el recuento de linfocitos CD4+ en relación con la progresión de la enfermedad a corto plazo en niños <5 años, y en niños mayores⁴⁻⁷. Por ello, la clasificación actual de la infección VIH en pediatría se basa en el recuento absoluto de linfocitos CD4+, siendo considerado el mejor método para observar y estimar el riesgo de progresión de la enfermedad e infecciones oportunistas (IO). En niños con infección VIH, al igual que en adultos, el recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ disminuye a medida que progresa la infección, y pacientes con bajo recuento o porcentaje de linfocitos CD4+ tienen peor pronóstico que aquellos con valores más altos^{8,9}.

Aunque se recomienda que los niños de todas las edades y adultos reciban TAR independientemente del recuento de linfocitos CD4+ y estadio clínico, existen perfiles de riesgo asociados al recuento de linfocitos CD4+ que determinan, tanto el grado de urgencia del inicio del TAR, así como del inicio de la profilaxis frente IO¹⁰⁻¹³. La cuantificación del recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ pueden estar asociados a variaciones considerables entre diferentes pacientes. Por ejemplo, enfermedades intercurrentes leves, vacunarse, o hacer ejercicio puede disminuir de forma transitoria el recuento y/o porcentaje de linfocitos CD4+¹⁴. El recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ se mide mejor cuando los pacientes están clínicamente estables. Las decisiones clínicas, especialmente las relacionadas con el tratamiento, se deben realizar en respuesta a los cambios confirmados en el recuento o porcentaje de linfocitos CD4+ junto con la determinación de una CVP, con un mínimo de 1 semana entre las mediciones¹⁵.

Recomendaciones

1. Se recomienda el recuento absoluto de linfocitos CD4+ en la evaluación del estado inmunológico en niños con infección VIH de todas las edades, y el porcentaje de linfocitos CD4+ como una alternativa para los niños de <6 años de edad. (A-II)
2. Se debe realizar un recuento de linfocitos CD4+ y CVP en la evaluación inicial de los niños con infección VIH, así como en situaciones de deterioro clínico o para confirmar un valor anormal (A-III)
3. El recuento de linfocitos CD4+ absoluto y la CVP se debe medir en el momento del diagnóstico de infección por VIH. Si un niño no comienza la terapia antirretroviral tras el diagnóstico, el seguimiento se debe repetir al menos cada 3 a 4 meses (A-III).
4. Los linfocitos CD4+ son marcadores predictores potentes en niños/jóvenes, independientes de progresión clínica y de respuesta al TAR. Por ello se deben monitorizar de forma periódica, al menos cada 3-4 meses, en la mayoría de los pacientes (B-II). En pacientes estables con recuentos elevados el recuento de linfocitos CD4+ se puede controlar con menor frecuencia (cada 6 a 12 meses) (A-II).

Referencias

- 1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en enero de 2019.
- 2.- Foster C, Bamford A, Turkova A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. HIV Med. 2017;18:133-34.
- 3.- 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.
- 4.- HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study, Boyd K, Dunn DT, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. AIDS. 2010;24:1213-7.
- 5.- HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. AIDS 2006; 20:1289-94.
- 6.- 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.
- 7.- 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.
- 8.- Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and Young adults. AIDS. 2013;27:1513-6.

- 9.- 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.
- 10.- 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.
- 11.- Dhumakupt A, Siems LV, Singh D, *et al.* The Latent HIV Reservoir Resides Primarily in CD32- CD4+ T Cells in Perinatally, HIV-Infected Adolescents with Long-Term Virologic Suppression. *J Infect Dis.* 2019;219:80-88.
- 12.- Jiménez de Ory S, González-Tomé MI, Fortuny C, *et al.* New diagnoses of human immunodeficiency virus infection in the Spanish pediatric HIV Cohort (CoRISpe) from 2004 to 2013. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7858.
- 13.- Dunn D, Group HIVPPMCS. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 362:1605-11.
- 14.- Raszka WV, Jr., Meyer GA, Waecker NJ, *et al.* Variability of serial absolute and percent CD4+ lymphocyte counts in healthy children born to human immunodeficiency virus 1-infected parents. *Military Pediatric HIV Consortium. Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:70-2.
- 15.- Oliveira R, Krauss M, Essama-Bibi S, *et al.* Viral load predicts new World Health Organization stage 3 and 4 events in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy, independent of CD4 T lymphocyte value. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1325-33.

2.2.2. Carga viral plasmática (CVP)

La CVP confirma la infección por VIH en niños menores de 18 meses, ya que la serología detectaría anticuerpos de la madre, dando lugar a falsos positivos en niños no infectados. Además, la CVP es muy útil en el inicio y el seguimiento del TAR en niños, así como para evaluar la falta de respuesta al tratamiento. Aunque la muestra adecuada para la carga viral es el plasma, la viremia también se puede cuantificar a partir de pequeños volúmenes (50-100 µl) de muestras de sangre seca ("dried blood spot" o DBS) tras su elución. Ello es especialmente útil en países con infraestructuras limitadas, al facilitar la toma, almacenamiento y transporte de la sangre^{1,2}. Se requiere una extracción eficaz de los ácidos nucleicos del DBS para conseguir una buena sensibilidad y especificidad en la cuantificación usando este tipo de muestra³. Las CV obtenidas utilizando DBS (copias/dot) se deben corregir siempre considerando el hematocrito de cada paciente y el volumen de muestra empleada para informar copias/ml de plasma⁴. En muestras con viremia baja en plasma, la CV en DBS puede estar sobreestimada.

Recientemente, la OMS ha aprobado la utilización de técnicas *point-of-care* (POC) para cuantificar la CVP en países con recursos e infraestructuras limitadas⁵ y ayudar a mejorar la monitorización del VIH en niños y adultos.

Hay diferentes métodos en el mercado para medir la CVP. Los valores de la CV para una misma muestra pueden estar influenciados por la técnica de cuantificación⁶⁻⁸ y por la variabilidad genética del virus⁸. Así, es posible encontrar diferencias de hasta

0.3 log10, e incluso mayores de 1 log10, al medir un mismo espécimen por dos ensayos diferentes, sobre todo en ciertas variantes del VIH-1^{6,8}. Por otra parte, diferencias de hasta a 0.7 log10 en niños menores de 2 años y menores de 0.5 log10 en mayores de esta edad se deben considerar dentro de la variabilidad biológica del paciente⁹.

Las CVP en los niños son significativamente más altas que en el adulto, debido a su inmadurez inmunológica, pudiendo requerirse más de 6 meses para alcanzar la supresión virológica (CVP < 50 copias/ml) tras el inicio del TAR. 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^{10,11}.

Se debe asegurar la adherencia al TAR, y repetir la CVP para ayudar al clínico a discriminar entre fallo al tratamiento y la falta de adherencia al mismo¹². 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^{13,14}.

Recomendaciones

1. *Para el diagnóstico de la infección por VIH en niños menores de 18 meses con exposición perinatal o postnatal, se deben de utilizar ensayos virológicos de detección o cuantificación del ARN o ADN viral. La detección de anticuerpos no se debería de usar. (A-II)*
2. *En el marco de una estrategia diagnóstica, una PCR positiva se debería confirmar lo antes posible repitiendo el test con una segunda muestra (A-II).*
3. *Se debe realizar una primera determinación de la CVP 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).*
4. *Se recomienda hacer un seguimiento de la CVP cada 3-4 meses para monitorizar la adherencia al TAR y la progresión de la enfermedad (AIII).*
5. *El objetivo del TAR es alcanzar la supresión viral en las primeras 24 semanas de inicio del tratamiento (A-II).*
6. *Se debe utilizar una técnica con un límite de detección de <50 copias/ml cuando esté disponible y continuar con la misma técnica durante el seguimiento del niño/adolescente (B-II).*

7. Se recomienda consultar con un experto en infección por el VIH pediátrica ante la sospecha de fracaso virológico, si previamente se ha descartado un fallo de adherencia (B-III).

Referencias

- 1.- De Mulder M, Holguín A. Dried blood spots for monitoring HIV infection in Public Health Programs in developing countries. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:100-7.
- 2.- Parkin, N.T. Measurement of HIV-1 viral load for drug resistance surveillance using dried blood spots: literature review and modeling of contribution of DNA and RNA. *AIDS Rev*. 2014;16:160–71.
- 3.- Guichet E, Serrano L, Laurent C, *et al*. Comparation of different nucleic preparation methods to improve specific HIV-1 RNA isolation for viral load testing on dried blood spots. *J Virol Methods*. 2018;251:75-9.
- 4.- Alvarez P, Rodríguez C, Martín L, *et al*. HIV-1 RNA quantification from dried blood spots and plasma using the Siemens VERSANT® HIV-1 RNA 1.0 Assay (kPCR). *Journal of Virology & Antiviral Research*. 2014;3:2.
- 5.- Dorward J, Drain PK, Garrett N. Point-of-care viral load testing and differentiated HIV care. *Lancet HIV*. 2018;5:e8-e9.
- 6.- 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.
- 7.- Alvarez P, Prieto L, Martín L, *et al*. Evaluation of four commercial virological assays for early infant HIV-1 diagnosis using dried blood specimens. *Pediatr Res*. 2017;81:80-7.
- 8.- Alvarez P, Martín L, Prieto L, *et al*. HIV-1 variability and viral load technique could lead to false positive HIV-1 detection and to erroneous viral quantification in infected specimens. *J Infect*. 2015;71:368-76.
- 9.- 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.
- 10.- Foster C, Bamford A, Turkova A, *et al*. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Med*. 2017;18:133-34.
- 11.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en septiembre de 2018.
- 12.- Havlir DV, Bassett R, Levitan D, *et al*. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001;286:171-9.
- 13.- 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
- 14.- Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, *et al*. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ 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)¹, que permite mejorar la respuesta virológica² 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 toxicidad³. Sin embargo, aún no se conocen bien esos rangos para cada FAR en niños y adolescentes²⁻⁴, ya que sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas se ven modificadas por los cambios fisiológicos propios de la infancia y adolescencia⁵. Por ello, los pacientes pediátricos con VIH tienen un riesgo alto de presentar concentraciones plasmáticas subóptimas de FAR⁶.

No todos los FAR pueden ser monitorizados. Así, la MTF se limita a ITINN⁷⁻⁸, a IP⁹⁻¹⁰, a antagonistas de CCR5¹¹ y a inhibidores de integrasa¹². No es un buen indicador de la actividad viral de los ITIAN, administrados como profármacos y con determinación compleja, aunque estudios recientes han cuantificado niveles de emtricitabina y tenofovir alafenamida en niños VIH¹³.

Numerosos factores del huésped, incluyendo sexo, edad, peso, grado de hidratación, interacciones medicamentosas, factores genéticos, embarazo e insuficiencia hepática o renal, entre otros, pueden alterar los niveles plasmáticos de FAR^{3,5}. La técnica analítica más empleada en rutina clínica para la MTF es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *high performance liquid chromatography*).

Recomendaciones

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

Referencias

- 1.- 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;33:265-74.
- 2.- Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:143-89.
- 3.- 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.
- 4.- 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.
- 5.- Guideline on the clinical development of medical products for the treatment of HIV infection. European Medicines Agency. 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf. Consultado en septiembre de 2018.
- 6.- Gopalan BP, Mehta K, D'souza RR, *et al.* Sub-therapeutic nevirapine concentration during antiretroviral treatment initiation among children living with HIV: Implications for therapeutic drug monitoring. *PLoS One* 2017;12:e0183080.
- 7.- 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.
- 8.- 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;61:1336-9.
- 9.- 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;72:940-7.
- 10.- Musiime V, Fillekes Q, Kekitiinwa A, *et al.* The pharmacokinetics and acceptability of lopinavir/ritonavir minitab sprinkles, tablets, and syrups in African HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;66:148-54.
- 11.- Vinot C, Gavard L, Tréluyer JM, *et al.* Placental transfer of maraviroc in an ex vivo human cotyledon perfusion model and influence of ABC transporter expression. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1415-20.
- 12.- 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.
- 13.- Natukunda E, Gaur AH, Kosalaraksa P, *et al.* Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1:27-34.

2.2.4. Resistencia del VIH frente a los fármacos antirretrovirales

La alta tasa de replicación del VIH favorece la selección de mutaciones en su genoma¹. 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 o por niveles insuficientes de los ARV empleados en los regímenes terapéuticos.

No todas las mutaciones de resistencia (MR) **en el virus** tienen la misma importancia. Para cada FAR existen MR “**primarias o principales**”, que determinan resistencia farmacológica y suelen disminuir la capacidad replicativa (*fitness*) del virus²⁻⁴ y otras MR “**secundarias**”, que contribuyen a la resistencia en menor medida y mejoran el *fitness* viral cuando están junto con las primarias, estando algunas

presentes de manera natural en ciertas variantes del VIH-1⁵⁻⁷. Tanto las MR como los algoritmos para su interpretación se actualizan periódicamente⁸, siendo el más usado el de la Universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu/>).

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante dos tipos de técnicas⁹⁻¹⁰. Las **genotípicas** 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 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. Para optimizar el TAR se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias en todo paciente pediátrico infectado al diagnóstico^{9,12} y antes de iniciar el TAR si éste se difiere, por la posible transmisión de virus resistentes¹³. También en pacientes con fracaso virológico confirmado⁹. Tanto las técnicas genotípicas como fenotípicas 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^{9,10}. Actualmente existen métodos que detectan mutaciones en niveles de hasta 1-2%. La no detección de mutaciones no descartaría su presencia, ya que los virus resistentes minoritarios pueden estar enmascarados y seleccionarse posteriormente por el TAR¹¹.

Hay menos estudios de monitorización de resistencias **transmitidas**¹³ (MRT, pacientes *naïve*) y **adquiridas**⁸ (pretratados) en cohortes pediátricas que de adultos, habiendo sido revisados a nivel mundial en niños¹⁴. La prevalencia global de MRT en la Cohorte de niños y adolescentes infectados por VIH de Madrid, integrado en la Cohorte Nacional de pacientes pediátricos con infección VIH (CoRISPe), ha aumentado desde un 13.6% hasta un 26% en los últimos años^{15,16}. Estas prevalencias son superiores a las publicadas en la Cohorte de adultos de la Red de SIDA (CoRIS) durante el periodo 2007-2017 (7.8%)¹⁷. En la cohorte pediátrica de Madrid las infecciones por virus con triple resistencia a IP, ITIAN e ITINN fueron frecuentes entre 2000-2011,¹⁸ pero han disminuido de forma significativa en los últimos años. Los adolescentes transferidos a unidades de adultos presentaron más MR que los no transferidos para la combinación IP+ITIAN (19% vs. 8.4%)¹⁹.

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 tests de resistencia previos (A-II).
3. La no detección de mutaciones no descarta la presencia de virus resistentes que pueden ponerse de manifiesto posteriormente con un TAR subóptimo (A-II).

Referencias

- 1.- 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; 271:1582-6.
- 2.- 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.
- 3.- 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.
- 4.- Mesplède T, Quashie PK, Osman N, et al. Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. Retrovirology. 2013;10:22.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- Liácer Delicado T, Torrecilla E, Holguín Á. Deep analysis of HIV-1 natural variability across HIV-1 variants at residues associated with integrase inhibitor (INI) resistance in INI-naïve individuals. J Antimicrob Chemother. 2016;71:362-6.
- 8.- Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, et al. 2017 update of the drug resistance mutations in HIV-1. Top Antivir Med. 2017;24:132-3.
- 9.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en enero de 2019.
- 10.- Günthard HF, Calvez V, Paredes R, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. Clin Infect Dis. 2019;68:177-187.
- 11.- 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.
- 12.- 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. Consultado en septiembre de 2018.
- 13.- 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.

- 14.- Rojas Sanchez P, Holguín A. Drug resistance in HIV-1 infected pediatric population worldwide: a systematic review. J Antimicrob Chemother 2014;69:2032-42.
- 15.- Rojas Sánchez P, Domínguez S, Jiménez De Ory S, *et al.* Trends in Drug Resistance Prevalence, HIV-1 Variants and Clinical Status in HIV-1-infected Pediatric Population in Madrid: 1993 to 2015 Analysis. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37: e48-e57.
- 16.-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.
- 17.-Álvarez M, Fernández-Caballero JA, Pérez AB, *et al.* Decline in clinically relevant resistance to first line ARV regimens in Spain. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2018; Abstract 528.
- 18.-Rojas Sánchez P, de Mulder M, Fernandez-Cooke E, *et al.* Clinical and virologic follow-up in perinatally HIV-1-infected children and adolescents in Madrid with triple-class antiretroviral drug-resistant viruses. Clin Microbiol Infect. 2015;21:605.e1-9.
- 19.- 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

El ABC ha mostrado eficacia antiviral en ensayos clínicos pediátricos utilizándolo una o dos veces al día, teniendo una eficacia comparable a otros ITAN en niños¹⁻⁴. Sin embargo, es importante tener en cuenta que hasta un 5-12% de pacientes VIH+ de raza blanca tratados con ABC pueden desarrollar hipersensibilidad al fármaco, comprometiendo su eficacia y aumentando el riesgo de complicaciones graves^{5,6}. Sin embargo la frecuencia de dicho alelo es mucho menor en la población africana (inferior al 1%). 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). Es muy importante tener en cuenta que el cribado de HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con ABC puede predecir qué pacientes están en riesgo de desarrollar hipersensibilidad y, por tanto, en quiénes se debe evitar su uso². 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.

Recomendaciones

1. Se debe analizar la presencia del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar tratamiento con ABC. Pacientes positivos para HLA-B*5701 no deben tomar ABC (**A-II**).

Referencias

- 1.- Paediatric European Network for Treatment of AIDS. 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;359:733-40.
- 2.- 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;21:947-55.
- 3.- Adetokunboh OO, Schoonees A, Balogun TA, *et al*. Efficacy and safety of abacavir-containing combination antiretroviral therapy as first-line treatment of HIV infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:469.
- 4.- Mulenga V, Musiime V, Kekitiinwa A, *et al*. Abacavir, zidovudine, or stavudine as paediatric tablets for African HIV-infected children (CHAPAS-3): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:169-79.
- 5.- Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012;13:1285-306.
- 6.- Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, *et al*. 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.

Existe una familia 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 infectados por VIH-1 con tropismo R5¹, pero no aportan ningún beneficio en individuos con VIH-1 con tropismo X4, y tampoco cuando el tropismo es R5X4. Por lo tanto, la determinación del tropismo en individuos VIH-1 previo al tratamiento con antagonistas de CCR5 es clave para la administración de este tipo de fármacos, recomendándose su uso en pacientes VIH-1 con tropismo R5. Esto implica la necesidad de hacer un estudio fenotípico o genotípico (determina la secuencia de la región V3 de la envuelta viral gp120²) del tropismo viral en individuos VIH-1 candidatos a tomar un fármaco antagonista de CCR5. El fallo clínico también puede ocurrir por la selección de variantes del VIH que usan el coreceptor CXCR4.

Maraviroc es un FAR antagonista del coreceptor CCR5 que recientemente se ha aprobado para el uso en pediatría en niños ≥ de 2 años con infección por cepas de VIH-1 que sean R5-trópicas³⁻⁴

Los métodos fenotípicos son la técnica de referencia para identificar el tropismo, siendo TROFILE la única técnica validada clínicamente para identificar el

tropismo por el co-receptor CCR5 en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, se han puesto a punto otros métodos o algoritmos con los que también se define el genotipo/fenotipo del virus⁵⁻⁷. Entre ellos, las técnicas de *next-generation sequencing* son útiles y complementarias para la determinación del tropismo viral⁸⁻¹⁰.

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-I).
2. Si se produce una falta de respuesta 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 el fracaso al TAR no es debido a 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

- 1.- Cooper DA, Heera J, Ive P, et al. Efficacy and safety of maraviroc vs. efavirenz in treatment-naïve patients with HIV-1: 5-year findings. *AIDS* 2014;28:717-25.
- 2.- Poveda E, Alcamí J, Paredes R, et al. Genotypic determination of HIV tropism - clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev* 2010;12:135-48.
- 3.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en septiembre de 2018.
- 4.- Maraviroc. Food and Drug Administration. 2016. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208984_022128s017lbl.pdf. Consultado en septiembre de 2018.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- Edwards S, Stucki H, Bader J, et al. A diagnostic HIV-1 tropism system based on sequence relatedness. *J Clin Microbiol.* 2015; 53:597-610.
- 8.- Fokam J, Bellocchi MC, Armenia D, et al. Next-generation sequencing provides an added value in determining drug resistance and viral tropism in Cameroonian HIV-1 vertically infected children. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(13):e0176.
- 9.- Raymond S, Nicot F, Jeanne N, et al. Performance comparison of next generation sequencing platforms for determining HIV-1 coreceptor use. *Sci Rep.* 2017;7:42215.
- 10.- Gonzalez-Serna A, Genebat M, De Luna-Romero M, et al. Validation of the HIV Tropism Test TROCAI using the virological response to a short-term Maraviroc monotherapy exposures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60:6398-401.

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.

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 tratamiento son fundamentales para asegurar el éxito del mismo. Ha de confirmarse la motivación por parte de la familia y del propio paciente siempre antes del inicio del TAR, asegurándose de que entienden perfectamente las implicaciones que este tiene.

La adherencia al TAR es vital y conduce a la supresión viral a largo plazo. Debe conseguirse y monitorizarse utilizando diferentes estrategias, siendo en esto punto muy importante, la ayuda del equipo psicológico. Debe elegirse la presentación más cómoda para el niño y los padres y el paciente en caso de que ya pueda entenderlo deben conocer bien la dosificación y posibles efectos adversos. 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. Los pacientes con edad suficiente para entenderlo deben ser conscientes de por qué toman tratamiento y conocer total o parcialmente su diagnóstico según la edad.

Gracias a los nuevos regímenes antirretrovirales que presentan un mejor perfil de tolerancia y menos efectos adversos, por lo que hoy en día no estaría justificado posponer el TAR para evitar su toxicidad. El inicio precoz del TAR tiene por objetivo evitar el deterioro del sistema inmune y limitar la continua inmunoactivación y

la senescencia derivada de la propia infección que conducen a un envejecimiento acelerado. La terapia temprana preserva la función inmunológica, previniendo la progresión de la enfermedad clínica. La replicación viral puede estar asociada con una inflamación persistente y con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, malignas, así como de las complicaciones no relacionadas con el sida. Otra consideración para el inicio precoz de TAR es su posible efecto sobre el reservorio, con el fin de conseguir una futura curación funcional, así como la prevención de la transmisión sexual en el caso de adolescentes con actividad sexual. Sin embargo, la adherencia, la posible toxicidad y el desarrollo de resistencias son los aspectos opuestos a considerar.

3.2 Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral

Actualmente se recomienda la terapia antirretroviral para todos los niños y adolescentes con infección VIH. Se debe dar prioridad a los niños menores de 3 años, a adolescentes activos sexualmente, gestantes, y a niños con síntomas y/o bajo recuento de linfocitos CD4+ para la edad^{1,2}.

Estas recomendaciones tienen en cuenta los beneficios del tratamiento universal para reducir la transmisión del virus incluyendo la transmisión vertical. En el caso de los adolescentes la recomendación se extrapola de los estudios en adultos que tienen como objetivo prevenir la infección a sus parejas en el caso de ser sexualmente activos^{3,4}. Además, el incremento de la población tratada se ha relacionado con una disminución de las tasas de transmisión y por tanto, de la disminución de nuevas infecciones.

Sin embargo, el inicio urgente del tratamiento depende del recuento de linfocitos CD4+ y de la edad. En general, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse con urgencia, es decir, dentro de 1 a 2 semanas del diagnóstico de VIH, en niños menores de 12 meses y en niños con infección por VIH avanzada o con enfermedades definitorias de SIDA. En el resto de casos, el TAR puede demorarse el tiempo suficiente para educar a los cuidadores (y a los niños, según corresponda) sobre la adherencia al régimen y para anticipar y resolver cualquier barrera que pueda disminuir la adherencia. Esto es especialmente cierto para niños de ≥ 5 años, dado su menor riesgo de progresión de la enfermedad.

Así, debe iniciarse tratamiento urgente en caso de²:

- Niños < 1 año de edad;
- Niños > 1 a 6 años de edad con categoría clínica CDC 3 y/o categoría inmunológica 3 (linfocitos CD4+ <500 cel/mm³);
- Niños mayores de 6 años con categoría clínica CDC 3 y/o categoría inmunológica 3 (linfocitos CD4+ < 200 cel/mm³)

El inicio de TAR en niños < 1 año de edad está indicado independientemente de su situación inmunoviológica tras la publicación de los resultados del estudio CHER. Este estudio mostró de la mortalidad de los niños <de 3 meses asintomáticos, cuando se compararon con aquellos que iniciaron TAR con linfocitos CD4+ <25% o con estadio de la OMS 3 o 4⁵. También en la cohorte sudafricana los niños que iniciaron tratamiento antirretroviral antes de los 6 meses de edad tuvieron un mejor control viral sostenido que los que iniciaron tratamiento después (6 - 24 meses)⁶. Sin embargo, en edades posteriores el ensayo PREDICT, que incluyó niños de 1 a 12 años de edad (edad media: 6,4 años), encontró que el riesgo de progresión clínica era extremadamente bajo en niños que recibían tratamiento antirretroviral inmediato o retardado, guiado por linfocitos CD4+⁷. Este resultado contrasta con un estudio observacional que incluyó a más de 20,000 niños de 1 a 16 años de 19 cohortes en Europa, África austral y África occidental, donde la terapia antirretroviral inmediata se asoció con una menor mortalidad y mejor crecimiento en niños menores de 10 años en comparación con el tratamiento antirretroviral diferido hasta que el recuento de linfocitos CD4+ alcanzó <350 células / mm³. En los niños de más de 10 años, no hubo diferencias en la mortalidad o el crecimiento asociados con el inicio inmediato del TAR⁸.

Además, se ha observado que posponer el inicio de TAR en los pacientes pediátricos, retrasa sustancialmente el desarrollo puberal y la menarquia, independientemente de la supresión inmunológica, como muestra el ensayo ARROW⁹. Por último, el estudio PREDICT demostró mejores puntuaciones finales de score z en el grupo de tratamiento comparado con el brazo diferido. Estos datos combinados sugieren que el inicio del TAR con valores más altos de linfocitos CD4+ y edades más jóvenes maximiza el beneficio potencial para la recuperación inmunológica y la normalización del crecimiento^{7,9,10}.

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 linfocitos CD4, al igual que podría valorarse en algunos casos de sintomatología CDC A.

Por último, el TAR está indicado en pacientes adolescentes y activos sexualmente, para disminuir el riesgo de transmisión de la infección VIH a la pareja/s; iniciándose siempre si se produce embarazo.

En las guías de GESIDA de adultos 2019 se recomienda el inicio de TAR en todos los pacientes con infección por VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4⁺¹¹. También lo hacen las guías europeas PENTA y las americanas del DHHS^{1,2}.

Recomendaciones

1. Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH-1 para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes. (A-I)
2. El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos CD4⁺ y CVP previa al inicio del tratamiento. Además, debe prepararse al paciente, proporcionándole información sobre los objetivos del tratamiento y las distintas opciones, seleccionando el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones, y valorando el riesgo de mala adherencia. (A-III).

Referencias

- 1.- Foster C, Bamford A, Turkova A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV Medicine. 2017;18:133-4.
- 2.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en octubre de 2018.
- 3.- Lodi S, Sharma S, Lundgren JD, et al; INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study group. The per-protocol effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy initiation. AIDS. 2016;30:2659-2663.
- 4.- CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. Arch Intern Med. 2011;171:1560-1569.
- 5.- 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.

6.- Shiao S, Strehlau R, Technau KG, *et al.* Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS*. 2017;31:355-364.

7.- Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, *et al.* 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.

8.- 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.

9.- Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, *et al.* Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015;29:609-618.

10.- Lifson AR, Grund B, Gardner EM, *et al.* Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS* 2017;31:953-963.

11.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en www.gesida.es. Consultado en febrero de 2019.

3.3. Qué combinación de TAR debe utilizarse

El tratamiento de inicio de elección en la infección por el VIH en niños, en el momento actual, consiste en una combinación de tres fármacos que incluyen dos ITIAN asociados a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), un inhibidor de proteasa (IP) potenciado, o un inhibidor de la integrasa (INI) (Tabla 3). Antes de iniciar el tratamiento es necesario valorar las características de cada paciente, riesgo de mala adherencia, coinfecciones, así como realizar previamente un test de resistencias para elegir la combinación óptima. El inicio del tratamiento deberá ser supervisado, sobre todo en lactantes. Las dosis deben irse ajustando al peso o superficie corporal, en cada visita por el continuo crecimiento de los niños.

3.3.1. Elección de INI, ITINN o IP

Existen varios ensayos clínicos para guiar la elección de un régimen con ITINN o IP.

En la elección entre un **ITINN o IP potenciado** la evidencia disponible muestra resultados discordantes sobre todo en niños pequeños, en algunos no encontrando diferencias significativas y otros a favor de IP potenciado en respuesta virológica.¹⁻⁶ Por otra parte, algunos estudios han encontrado mejor respuesta inmunológica e incremento en el crecimiento en los que inician ITINN.^{1,2,7} Sin embargo, ante un fallo virológico, la selección de virus con mutaciones de resistencias frente a ITINN y frente a ITIAN era más precoz en los expuestos a ITINN.^{3,4}

En el estudio IMPAACT P1060 realizado en países de recursos limitados en niños menores de 36 semanas, demuestra que el tratamiento de inicio con nevirapina (NVP) comparado con lopinavir/ritonavir (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, **aunque no significativa**^{1,2,8}

Sin embargo, el estudio europeo y de EEUU: PENPACT-1 realizado en niños con una edad entre 1 mes y 17,8 años (mediana de 6.5 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, ni para el IP ni para los ITIAN acompañantes³.

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. Tampoco encontraron diferencias en los efectos secundarios ni en la recuperación inmune⁵.

En el estudio ARROW, realizado en el África subsahariana, en niños de 3 meses a 17 años, se confirmaron los datos observados en un estudio observacional de EPPICC, en el que los niños que iniciaban tratamiento con 4 fármacos (3 ITIAN + NVP) vs. 3 fármacos (2 ITIAN + NVP) tenían mejor respuesta inmunológica y virológica a las 36 semanas⁷.

En general, los IP potenciados tienen mayor toxicidad metabólica e interacciones con otros medicamentos,^{10,11} sin embargo tienen alta barrera genética. Por otra parte los ITINN, presentan más facilidad de administración, mejor perfil lipídico, buena penetración en sistema nervioso central, sin embargo tiene una baja barrera genética.

Los INIs se han convertido en adultos en los tratamientos de elección de inicio debido a su eficacia virológica y perfil de toxicidad favorable. La investigación clínica de regímenes que incluyen INIs en niños es limitada, por lo que la recomendación es extrapolada de estudios de adultos, comparando INIs con efavirenz (EFV),^{12,13} entre diferentes INIs¹⁴ o con IPs.^{15,16,17} y pequeños estudios en adolescentes naïve y pretratados.^{18,19,20}

La elección de las pautas de tratamiento se realizará en base a los fármacos disponibles en cada rango de edad, eficacia, tolerancia, toxicidad, posología y riesgo de interacciones farmacológicas.

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. **(A-I)**. En pacientes coinfectados por tuberculosis, pero también en niños mayores de 2 años que sean capaces de tomarse comprimidos masticables, se deberá considerar raltegravir (RAL).
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 desarrollo neurológico. **(A-I)**
3. En niños entre 3-6 años el tratamiento de elección de inicio puede ser tanto con IP potenciado como con RAL **(A-I)**.
4. En mayores de 6 años debe considerarse tratamiento de inicio de elección dolutegravir (DTG), atazanavir (ATV) potenciado asociado a 2 ITIAN y como pautas alternativas DRV/r, LPV/r o RAL. **(B-II)**
5. En mayores de 12 años debe considerarse tratamiento de inicio de elección DTG, elvitegravir cobicistac (EVGc), RAL, DRV potenciado o ATV potenciado asociados a 2 ITIAN. **(B-II)**

3.3.2. ITIAN

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

Niños menores de 12 años

ABC + lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC) es la combinación preferida en menores de 12 años que tienen el HLA-B*5701 negativo, ya que se ha descrito la superioridad de esta combinación en supresión de la carga viral y crecimiento sobre zidovudina (ZDV) + 3TC y ZDV + ABC en el estudio PENTA 5²¹. Esta combinación parece preservar la susceptibilidad a ZDV²², mientras que el inicio con ZDV puede

producir acumulación de mutaciones asociadas a análogos de timidina, TAMs⁴. ABC y 3TC pueden darse una vez al día en niños mayores de 3 meses, como así ha sido demostrado en los estudios de farmacocinética realizados PENTA 13 y 15 y en el estudio ARROW realizado en Uganda²³⁻²⁵. En el ensayo CHAPAS-3 realizado en Zambia y Uganda se muestra también la superioridad de ABC frente a AZT y d4T en terapias combinadas con un mejor perfil de resistencias y con una administración una vez al día²⁶. 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. TDF está aprobado por la FDA y EMA a partir de los 2 años, pero su utilización no se recomienda en primera línea en los niños menores de 12 años por la posible afectación renal y ósea.

La combinación TAF/FTC/EVGc se podrá utilizar en niños mayores de 6 años y más de 25 kg, si no existe otra alternativa.

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

En niños mayores de 12 años es de elección como terapia combinada de inicio FTC/TAF o ABC/3TC, recomendando su uso en coformulación.

La combinación emtricitabina/tenofovir alafenamida (FTC/TAF), está sustituyendo la combinación emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) por menor riesgo de efectos secundarios óseos y renales. Se han presentado datos en adolescentes de seguridad y eficacia de esta combinación.²⁷ Existe esta combinación en comprimido único o coformulada con EVG/c, DRV/c y rilpivirina (RPV). Hay que tener en cuenta que los niveles de TAF se ven aumentados cuando se combinan con IP potenciados.

El FTC/TDF se podría utilizar como alternativa al TAF 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. Existen dos escenarios en los que, por falta de datos, hasta el momento, se debería utilizar TDF en vez de TAF, que son el tratamiento en la gestación y el tratamiento de la coinfección por TB. Debe tenerse en cuenta al utilizarlo que los niveles de TDF se ven aumentados cuando se combinan con IP potenciados. 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 es de elección la administración de una terapia combinada una vez al día que combina 3TC y ABC en un comprimido único. 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, pero no cuando se combina con DTG^{28, 29}.

Recomendación

1. La pauta de elección de los dos ITIAN del régimen del TAR en niños menores de 6 años, sería 3TC + ABC. **(A-I)**
2. La pauta de elección de dos ITIAN del régimen de TAR en niños mayores de 6 años sería 3TC + ABC y en mayores de 12 años 3TC+ABC o FTC + TAF. La combinación TAF/FTC con EVG/c se podría plantear en mayores de 6 años si no hay otra alternativa. **(A-II)**

3.3.3. ITINN

Niños menores de 3 años

El único ITINN 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 modelo de farmacocinética en población pediátrica que incluye 3 estudios pediátricos y un estudio de comparación de adultos³⁰. 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 de 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 edad³¹.

Niños mayores de 3 años

En un estudio de una cohorte retrospectiva realizado en Botswana en niños mayores de 3 años, se observó menor fracaso virológico en aquellos que iniciaban tratamiento con EFV comparado con NVP³².

En el estudio ARROW se comparó EFV y NVP en niños mayores de 3 años observándose una supresión virológica a corto plazo superior para EFV, pero a largo plazo dependía de la edad, obteniendo mejor supresión viral en niños mayores con NVP.³³

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 EFV³⁴.

EFV no es un fármaco de elección en la mujer en edad fértil con posibilidad de embarazo, ni en el caso de inicio de tratamiento de una mujer en las 8 primeras semanas de gestación. Si la mujer está tomando ya EFV cuando queda embarazada es posible continuar su uso. NVP no debería utilizarse en adolescentes mujeres con linfocitos CD4+ > 250 células/mm³, ni en varones adolescentes con linfocitos CD4+ > 400 células/mm³ debido al aumento de hepatotoxicidad.

La RPV en las guías de adultos en combinación con FTC/TAF, se considera como régimen preferente en pacientes con CVP < 100.000 copias, ya que con CVP mayores ha demostrado inferioridad con respecto a EFV.³⁵ En el estudio PAINT realizado en adolescentes naïve con carga viral < 100.000 copias, se observó perfiles de seguridad, farmacocinética y resistencias similares a los observados en adultos.³⁶

Recomendaciones

1. NVP es el ITINN de elección en menores de 3 años no expuestos a NVP. **(B-I)**
2. 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. La RPV podría ser una alternativa como tratamiento en mayores 12 años en pacientes con CV<100.000 copias.**(A-I)**

3.3.4. Inhibidores de la proteasa potenciado

LPV/r es el único IP que incluye RTV en su formulación. Es el IP de elección en menores de 3 años por su eficacia y en base a los estudios realizados en niños con la desventaja de tener que ser administrado 2 veces al día. La pauta una vez al día no ha podido demostrar no inferioridad en la supresión viral comparada a la pauta 2 veces al día en niños³⁷. En niños mayores además de requerir dosificación cada 12 horas,

requiere un número alto de comprimidos por lo que no es el tratamiento de elección. Debido a menor exposición a LPV/r en los lactantes se deberá ajustar con frecuencia según la ganancia ponderal.³⁸

Atazanavir (ATV) + Ritonavir (RTV) cápsulas se administra una vez al día y están aprobadas a partir de 6 años de edad. Atazanavir en polvo oral está aprobado por la FDA y la EMA para niños mayores de 3 meses³⁹. Atazanavir ha demostrado su eficacia virológica en diferentes ensayos clínicos: en un ensayo clínico abierto PACTG 1020A en niños mayores de 2 años⁴⁰, ensayo clínico PRINCE 1 en niños de 3 meses a 6 años y PRINCE 2 en niños menores de 11 años.⁴¹ Tiene la ventaja de tener menor repercusión en el perfil lipídico. Como desventaja produce aumento de bilirrubina indirecta con aparición de ictericia conjuntival, pero sin aumento de transaminasas.⁴²

Darunavir (DRV) + RTV una vez al día como terapia de inicio en niños mayores de 12 años ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en el ensayo abierto DIONE⁴³. En niños naïve entre 3 y 12 años está aprobado, pero la dosificación habitual sería 2 veces al día, así estaría indicado como tratamiento de inicio en niños entre 3 y 6 años y como tratamiento alternativo en aquellos >6 años y menores de 12. Los estudios ARIEL (niños de 3-6 años) y DELPHI (niños 6-17 años) han demostrado su eficacia en pacientes pretratados.^{44,45}

Existen combinaciones coformuladas de ATV y DRV con cobicistat como potenciador, que han sido aprobadas en adultos. Se ha realizado un estudio de seguridad, eficacia y farmacocinética en adolescentes, mostrando datos similares a adultos.⁴⁶ La combinación TAF/FTC/DRVc está aprobada en mayores de 12 años.

Recomendación

1. El IP de TAR de inicio de elección será LPV/r en niños menores de 3 años, DRV/r en niños de 3-6 años, ATV/r en niños > de 6 años y DRV ó ATV potenciados en mayores de 12 años (A-II).

3.3.5. Inhibidores de la integrasa

Los inhibidores de la integrasa han supuesto una revolución en el tratamiento de primera línea en adultos. Sin embargo, los datos en niños son mucho más limitados.

Raltegravir (RAL) está aprobado en Europa para el uso en niños desde las 4 semanas de edad para tratamiento y por la FDA desde el nacimiento, en recién nacidos de > 37 semanas de EG y peso superior a los 2 kg. El estudio IMPAACT P1066 ha demostrado en niños pretratados de 2 a 18 años y en niños pretratados o no de 4 semanas a 2 años, que este tratamiento se tolera bien y se acompaña de buena respuesta virológica e inmunológica^{18,47}. Existen estudios de farmacocinética y seguridad en neonatos expuestos a VIH.⁴⁸ 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.

Dolutegravir (DTG) está aprobado para el uso en niños mayores de 6 años. Dolutegravir ha demostrado ser eficaz y seguro en niños mayores de 2 años, pero todavía no está aprobado en el rango de edad entre 2 y 6 años.^{19,49,50} Tiene como ventajas sobre RAL que se administra una vez al día y tiene mayor barrera genética. Además existe una combinación a dosis fijas de DTG/ABC/3TC también aprobada para mayores de 12 años y más de 40 kg.

El 18 de Mayo de 2018 la EMA ha emitido un comunicado que no se debería por el momento utilizar DTG en las mujeres que quieran quedarse embarazadas y que las mujeres en edad fértil deberían utilizar anticonceptivos mientras estén tomando DTG, tras los resultados preliminares de un estudio realizado en Bostwana. Este estudio encontró en los niños nacidos de 11.558 madres infectadas con VIH, que un 0,9% (4 de 426) de los hijos de cuyas madres se embarazaban mientras tomaban DTG tenía un defecto neural, comparado con el 0,1% de los niños (14 de 11.173) de las madres que tomaban otros antirretrovirales. Los resultados finales están pendientes de ser evaluados en 2019.⁵¹

Elvitegravir (EVG) también ha demostrado alta eficacia virológica en mayores de 12 años, y se incluye entre las opciones de terapia de inicio en adultos. Necesita ser potenciado con ritonavir o cobicistat (COBI), lo que permite su administración una vez al día. Elvitegravir tiene 2 combinaciones coformuladas disponibles: EVG/c/FTC/TDF y EVG/c/FTC/TAF. Se ha demostrado en adultos que la combinación EVG/c/FTC/TAF se considera como preferente con respecto a EVG/c/FTC/TDF debido

a su mayor eficacia, mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe superiores a 30 ml/min,⁵² aunque tiene mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INIs en relación con el cobicistat. En mayores de 12 años y 35 kg está aprobada la coformulación de EVC/c/FTC/TAF.²⁰ Existe un estudio de seguridad, farmacocinética y eficacia realizado en niños de 6 a 12 años, con la combinación a dosis fijas EVG/c/FTC/TAF utilizada en adultos, con eficacia y seguridad similar a adultos y con niveles en plasma de todos los componentes superiores que los adultos.⁵³

Un meta-análisis realizado en adultos comparó los distintos tratamientos de inicio, situando al DTG como el más eficaz, seguido de RAL y después EVG/c, aunque este último estaba sólo coformulado con TDF/FTC.⁵⁴

Bictegravir (BIC) es un nuevo inhibidor de integrasa no potenciado con una alta barrera genética a resistencias, está coformulado con FTC y TAF en un comprimido pequeño diario, que puede ser tomado con o sin comidas. Se han reportado los primeros datos de farmacocinética, seguridad y eficacia en adolescentes similares a los reportados en un ensayo en fase III en adultos, mostrando concentraciones similares a los adultos, altas proporciones de supresión virológica y no aparición de resistencias, lo que significa que podría ser en un futuro una buena opción de tratamiento de inicio en adolescentes.⁵⁵

Recomendación

1. RAL estaría indicado como tratamiento de inicio alternativo, pudiéndose considerar de elección en niños menores de 3 años si se trata de pacientes coinfectados por tuberculosis y en niños mayores de 2 años que sean capaces de tomarse comprimidos masticables.
2. DTG está indicado como tratamiento de inicio de elección en niños mayores de 6 años y peso > 30 kg.
3. EVG está indicado como tratamiento de inicio de elección en niños mayores de 12 años, pero sólo se dispone coformulado. FTC/TAF/EVGc podría ser una pauta alternativa entre 6 a 12 años.

Referencias

- 1.- Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, *et al.* Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med.* 2010; 363:1510-1520.
- 2.- 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.
- 3.- 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.
- 4.- Harrison L, Melvin A, Fiscus S. HIV-1 drug resistance and second-line treatment in children randomized to switch at low versus higher RNA thresholds. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70: 42-53.
- 5.- 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.
- 6.- Judd A, Judd A, Goettbuerger T, *et al.* for The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) 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: 2279-87.
- 7.- 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; 381:1391-1403.
- 8.- Barlow-Mosha L, Angelidou K, Lindsey J, *et al.* Nevirapine – versus Lopinavir /ritonavir – based antiretroviral therapy in HIV-infected Infants and young children: long – term follow up of the IMPAACT P1060 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:1113-21.
- 9.- Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, *et al.* Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304:1082-1090.
- 10.- 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.
- 11.- McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, *et al.* Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:1127-1129.
- 12.- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.
- 13.- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, *et al.* Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: final 5-year results from STARMARK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:77-85.
- 14.- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, *et al.* Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381:735-43.
- 15.- Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open label phase 3b study. *Lancet.* 2014; 383: 2222-31.
- 16.- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribbaudo HJ, *et al.* Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:461-71.
- 17.- Clumeck N, Molina JM, Henry K, *et al.* A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65: e121-4.
- 18.- 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.
- 19.- Viani RM, Alvero C, Fenton T, *et al.* Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: Forty-eight-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34:1207-13.

- 20.- Gaur AH, Kizito H, Prasitsuelubsai W, *et al.* Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e561-68.
- 21.- 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.
- 22.- 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.
- 23.- 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; 25:533-37.
- 24.- 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.
- 25.- Musiime V, Kasirye P, Naidoo-James B, *et al.* Once vs twice-daily abacavir and lamivudine in African children. *AIDS*. 2016; 30:1761-70.
- 26.- Mulenga V, Musime V, Kekitinwa A, *et al.* Abacavir, zidovudine, or stavudine as paediatric tablets for African HIV-infected children (CHAPAS-3): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:169-79.
- 27.- Che J, Saez-Llorens X, Castaño E, *et al.* Safety, PK and efficacy of FTC/TAF in HIV-infected adolescents (12-18 yrs). 25th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2018; Boston, Massachusetts. Abstract 424.
- 28.- Sax PE, Tierney C, Collier AC, *et al.* Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009; 361:2230-40.
- 29.- Sax PE, Tierney C, Collier AC, *et al.*, on behalf of the AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: Final results. *JID*. 2011; 204: 1191-201.
- 30.- Luo M, Chapel S, Sevinsky H, *et al.* Population pharmacokinetics analysis to inform efavirenz dosing recommendations in pediatric HIV patients aged 3 months to 3 years. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2016; 60:3676-86.
- 31.- Moore CB, Capparelli EV, Samson P *et al.* IMPAACT P1070 team. CYP2B6 genotype-directed dosing is required for optimal efavirenz exposure in children 3-36 months with HIV infection. *AIDS*. 2017;31:1129-36.
- 32.- 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;309:1803-09.
- 33.- Kekitiinwa A, Szubert AJ, Spyer M, *et al.*, for the ARROW Trial Team. Virologic Response To First-line Efavirenz or Nevirapine-based Antiretroviral Therapy in HIV-infected African Children. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:588-94.
- 34.- 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.
- 35.- Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1 infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96 week data from ECHO and THRIVE studies. *HIV Clin Trials*. 2013;14 81-91.
- 36.- Lombaard J, Bunupuradah T, Flynn PM, *et al.* Rilpivirine as a treatment for HIV-infected antiretroviral-naïve adolescents: week 48 safety, efficacy, virology and pharmacokinetics. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35:1215-21.
- 37.- PENTA. Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *AIDS*. 2015;29: 2447-57.
- 38.- Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG, *et al.* for the IMPAACT P1030 Team. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25: 643-49.
- 39.- Deeks ED. Atazanavir: in pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs*. 2012;14:131-41.

- 40.- Rutstein 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.
- 41.- Sevinisky H, Zaru L, Wang R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atazanavir in HIV-1-infected children treated with atazanavir powder and ritonavir. Combined analysis of the PRINCE-1 and 2 studies. *Pediatric Infect Dis J.* 2018;37:e157-65.
- 42.- The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Safety of Darunavir and atazanavir in HIV-infected children in Europe and Thailand. *Antivir Ther.* 2016;21:353-8.
- 43.- 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; 33:940–45.
- 44.- Violari A, Bologna R, Kumarasamy N, *et al.* Safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced pediatric patients. Week 48 results of the ARIEL trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:e132-37.
- 45.- Blanche S, Bologna R, Cahn P, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS.* 2009;23:2005-13.
- 46.- McFarland EJ, Heresi GP, Batra J, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of ATV or DRV with COBI in adolescents. 24th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017; Seattle, Washington. Abstract 425.
- 47.- Nachman S, Alvero C, Acosta EP, *et al.* Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:e76-83.
- 48.- Clarke DF, Acosta E, Chain A, *et al* for the IMPAACT P1110 Protocol Team. 24th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017; Seattle, Washington. Abstract 757.
- 49.- Wiznia A, Alvero C, Fenton T, *et al* for the IMPAACT P1093 Study Group. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12 year-old HIV-infected children: 48-week results. 23rd Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2016; Boston, Massachusetts. Abstract 816.
- 50.- Ruel T, Acosta E, Singh RP, *et al* for the P1093 Team. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to < 6 years old. 24th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017; Seattle, Washington. Abstract 806.
- 51.- Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with Dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med.* 2018; 379: 979-981.
- 52.- Arribas JR, Thompson M, Sax PE, *et al.* Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformalated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 75: 211-8.
- 53.- Gaur A, Natukunda E, Kosalarksa P, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of E/C/F/TAF in HIV-infected children (6-12 yrs). 24th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017; Seattle, Washington. Abstract 424.
- 54.- Kanters S, Vitoria M, Doherty M, *et al.* Comparative efficacy and safety of first –line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet HIV.* 2016;3:e510-e520.
- 55.- Gaur A, Rodriguez C, McGrath EJ, *et al.* Bictegravir/FTC/TAF single-tablet-regimen in adolescents: week 24 results. 25th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2018; Boston, Massachusetts. Abstract 844.

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 recibe 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.
- Adaptación a régimen de vida, sobre todo en adolescentes
- Reducir costes.

Además, 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 ser más cuidadoso y diseñar un régimen con una combinación de fármacos que no reduzca la barrera genética, como por ejemplo un régimen que

incluya 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 evitar ITIAN potencialmente tóxicos y actualmente poco utilizados en los regímenes TAR estándar como ddl, pero también ZDV y TDF, y en la optimización del TAR a pautas de tratamiento de administración única diaria especialmente con ABC/3TC en niños y ABC/3TC ó TAF/FTC en adolescentes. Además, en los últimos años hay interés en las pautas libres de ITIAN.

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
ABC cada 12 horas	> 3 meses	ABC cada 24 horas ¹
3TC cada 12 horas	> 3 meses	3TC cada 24 horas ¹
ZDV, ddl ²	Mayor de > 3 meses	ABC cada 24 horas ³
ZDV, ddl, TDF	Más de 12 años y con al menos 35 kg de peso	TAF cada 24h ^{4,5}
ZDV + 3TC cada 12h	> 3 meses	ABC + 3TC cada 24h
ABC + 3TC	Adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg	ABC/3TC cada 24h
TDF + FTC	Más de 12 años y con al menos 35 kg de peso	TAF/FTC cada 24h ⁶

1. La simplificación de abacavir y lamivudina a una dosis única diaria en niños y adolescentes que reciben dosis cada 12 horas es una estrategia eficaz y segura. Los estudios PENTA 13 y PENTA 15 y el estudio ARROW han demostrado la no inferioridad de este régimen en términos de supresión virológica y selección de resistencias, así como pronóstico clínico, inmunológico y de seguridad¹.
2. Abacavir ha demostrado un mejor perfil de toxicidad mitocondrial respecto a AZT, 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-B5701³.

3. La evidencia actual no permite hacer una recomendación del cambio de ABC a TDF ó TAF buscando una reducción del riesgo cardiovascular en adolescentes.
4. Un ensayo clínico en marcha, controlado y aleatorizado que evalúa la eficacia y seguridad del cambio de ZDV (o d4T) a TDF no ha demostrado la no inferioridad de esta opción en términos de supresión virológica a las 48 semanas⁴. Sin embargo, otros estudios han demostrado la eficacia y seguridad de TDF a 96 semanas en niños y adolescentes virológicamente suprimidos, al igual que numerosos estudios en adultos⁵.
5. En los ensayos clínicos en adultos el cambio de TDF/FTC a TAF/FTC, en regímenes que incluían como tercer fármaco IP, ITINN o INI fue seguro virológicamente, y se asoció a un incremento significativo de la densidad mineral ósea en el fémur y columna vertebral, así como de una mejoría en parámetros de función renal y tubular. Aunque no existen estudios de simplificación en adolescentes, es esperable que el cambio de TDF a TAF permita disminuir toxicidad ósea y renal en niños mayores de 12 años, con peso superior a 35 kg^{6,7}.

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 vertical del VIH y que están recibiendo LPV/r como parte de su TAR a un régimen basado en EFV⁸. Estudios en adultos han demostrado la utilidad del paso de EFV a ETV en pacientes con supresión virológica mantenida y efectos neuropsiquiátricos asociados a EFV⁹. Otra posibilidad de simplificación sería de regímenes con NVP o EFV a RPV, existiendo de nuevo solo datos en el paciente adulto¹⁰.

4.4.3. IP

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
LPV/r cada 12 horas	Mayor de 6 años	ATV en pauta una vez al día. ²
LPV/r cada 12 horas	Mayor de 12 años	DRV en pauta una vez al día. ³

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 farmacoeconomía¹¹. El cambio de LPV/r a ATV/r o DRV/r ofrece una mejoría en el perfil lipídico con un descenso en el colesterol total y en el cociente colesterol total/HDL-colesterol en niños y adolescentes¹².

La administración de LPV/r en pauta de una vez al día en pacientes estables que la reciben cada 12 horas no se puede recomendar de rutina. Diferentes estudios han demostrado una AUC de LPV/r significativamente menor en pautas cada 24 horas^{13,14}. Además de la farmacocinética desfavorable, el ensayo clínico PENTA 18 (KONCERT) no ha podido demostrar la no inferioridad en supresión viral de esta pauta.

Existen combinaciones coformuladas de ATV y DRV con cobicistat como potenciador, que han sido aprobadas en adultos. Se ha realizado un estudio de seguridad, eficacia y farmacocinética en adolescentes, mostrando datos similares a adultos¹⁵.

4.4.4. Inhibidores de integrasa

Las opciones de cambio incluyen la sustitución de RAL en régimen de dos veces al día por DTG en régimen de una vez al día a partir de 6 años. Además, se podría considerar el cambio a comprimido único a partir de 12 años de edad y 35 kg a TAF/FTC/EVGc y a partir de 12 años y 40kg para ABC/3TC/DTG.

Recomendaciones

1. Se aconseja la simplificación de dos tomas diarias a una toma al día de ABC y 3TC a partir de los 3 meses de vida. **(A1)**

Referencias

- 1.- Musiime V, Kasirye P, Naidoo-James B, et al. Once vs twice-daily abacavir and lamivudine in African children. AIDS. 2016 jul 17;30:1761-70.
- 2.- Fortuin-de Smidt M, de Waal R, Cohen K, et al. First-line antiretroviral drug discontinuations in children. PLoS One. 2017;12: e0169762.
- 3.- 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.
- 4.- Saez-Llorens X, Castano E, Rathore M, et al. A randomized, open-label study of the safety and efficacy of switching stavudine or zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1-infected children with virologic suppression. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:376-382.
- 5.- Aurpibul L, Cressey TR, Sricharoenchai S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in virologic-suppressed HIV-infected children using weight-band dosing. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:392-97.

- 6.- Gallant JE, Daar ES, Raffi F, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e158-65.
- 7.- Natukunda E, Gaur A, Kosalaraksa P, *et al.* Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet*. 2017;1:27-34.
- 8.- Murnane PM, Strehlau R, Shiao S, *et al.* Switching to efavirenz versus remaining on ritonavir-boosted lopinavir in HIV-infected children exposed to nevirapine: long-term outcomes of a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65:477-85.
- 9.- 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.
- 10.- 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.
- 11.- Ucciferri C, Falasca K, Vignale F, *et al.* Improved metabolic profile after switch to darunavir/ritonavir in HIV positive patients previously on protease inhibitor therapy. *J Med Virol*. 2013;85:755-9.
- 12.- Jao J, Yu W, Patel K, *et al.* Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *HIV Medicine*. 2018;19:175-83.
- 13.- 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.
- 14.- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *AIDS*. 2015;29:2447–57.
- 15.- McFarland EJ, Heresi GP, Batra J, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of ATV or DRV with COBI in adolescents. 24th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017; Seattle, Washington. Abstract 425.

4.5. Cambio de FAR de distinta clase

En pacientes con CVP indetectable los motivos de cambio de FAR de distinta clase pueden deberse a:

- Toxicidad o intolerancia al FAR.
- Deseo de aumentar la potencia o barrera genética de un régimen efectivo pero antiguo y potencialmente frágil.
- Simplificación del régimen terapéutico o minimización de los potenciales efectos adversos.

Será muy importante valorar todos los tratamientos antirretrovirales recibidos previamente e interpretar correctamente los estudios de resistencias realizados antes de realizar el cambio. Además, se recomienda un control clínico y analítico a las 2-4 semanas del cambio de FAR.

4.5.1. IP a ITINN

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 maternoinfantil (PTMH) del VIH y que están recibiendo LPV/r como parte de su TARV a un régimen basado en EFV^{1,2}. Resultados similares aporta un estudio de Kuhn L *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/r³. Estos datos han sido refrendados en una revisión reciente de la biblioteca *Cochrane*⁴.

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 NVP⁵⁻⁷. Existen datos similares para el cambio a EFV a partir de una pauta basada en IP⁸.

Un ensayo clínico abierto ha demostrado que el cambio desde dos ITIAN más un IP/p a RPV/FTC/TDF es seguro virológicamente y se asocia a una mejoría en el perfil lipídico. También hay datos de seguridad y efectividad del cambio a RPV/FTC/TDF proveniente de estudios observacionales en niños y adolescentes.^{9,10}

4.5.2. 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, **EVG o DTG** siempre con dos ITIAN en niños pequeños debido a su mejor palatabilidad y mejor perfil lipídico, teniendo en cuenta la aprobación de DTG en mayores de 6 años y EVG en mayores de 12 años¹¹.

4.5.3. ITINN a inhibidores de integrasa

El cambio de un régimen basado en EFV a un régimen que incluía un inhibidor de integrasa, RAL o EVG, se ha asociado también con una disminución de los síntomas neuropsiquiátricos en adultos^{12,13}.

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. El uso de regímenes en monoterapia o tratamiento dual como parte de una simplificación terapéutica se comentará en el apartado 4.6 de este documento.

Recomendación

1. *En pacientes con TAR con supresión virológica, debe plantearse un cambio a una pauta TAR mejor tolerada o con menor número de comprimidos o tomas si es posible de cara a mejorar la adherencia y la tolerancia al TAR. (B-II)*

Referencias

- 1.- Coovadia A, Abrams EJ, Strehlau R, *et al.* Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy Among Nevirapine-Exposed HIV-Infected Children in South Africa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:1808-17.
- 2.- Murnane PM, Strehlau R, Shiao S, *et al.* Switching to efavirenz versus remaining on ritonavir-boosted lopinavir in HIV-infected children exposed to nevirapine: long-term outcomes of a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65:477-485.
- 3.- 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.
- 4.- Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, *et al.* Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 22;5:CD004772.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- Gonzalez-Tome MI, Ramos Amador JT, Peña MJ, *et al.* Outcome of protease inhibitor substitution with nevirapine in HIV-1 infected children. *BMC Infect Dis*. 2008;8:144.
- 8.- Bhumbra N, Ma JF, *et al.* 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:e275-81.
- 9.- Palella FJ, Jr., Fisher M, Tebas P, *et al.* Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014; 28:335-44.
- 10.- Falcon-Neyra L, Palladino C, Navarro Gómez ML, *et al.* Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients: A multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3842.
- 11.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en agosto de 2018.
- 12.- Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, *et al.* A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011;25:1481-7.
- 13.- Pozniak A, Flamm J, Antinori A, *et al.* Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. *HIV Clin Trials*. 2017;18:141-148.

4.6. Otras estrategias de simplificación

Las estrategias de simplificación a terapias duales (biterapias) o monoterapia resultan atractivas por su potencial en cuanto a reducción de toxicidad a medio y largo plazo, potencial mejora en la adherencia y disminución de costes. Aunque los datos de algunos ensayos clínicos en adultos parecen prometedores, por el momento estas estrategias en niños se reservan para casos concretos y en un contexto de simplificación. Algunas estrategias que incluyen menos de tres fármacos y con más experiencia a medio plazo son:

- **Terapias duales IP+3TC:** El paso de triple terapia basada en DRV/r, LPV/r o ATV/r + 2ITIAN a terapia dual con a DRV/r + 3TC o ATV/r+ 3TC ha demostrado no inferioridad^{1,2}. Sin embargo, la terapia dual se sigue considerando una opción en casos determinados³, en los que se desea evitar o prevenir riesgos o efectos adversos asociados a los ITIAN*. La incertidumbre respecto al efecto en cuanto a control de la inflamación, inmunoactivación, y reservorio viral, han motivado esta actitud reservada en cuanto a la generalización de las terapias duales. No se dispone de datos pediátricos.

- **Terapia dual DTG + RPV:** En pacientes adultos, con HBsAg negativo, en supresión virológica y sin fracaso previo, el cambio desde triple terapia con 2 ITIAN + IP/INI/ITNN a terapia dual con DTG + RPV ha demostrado no inferioridad a 48 semanas⁴. No hay datos similares en niños pero estos datos podrían ser extrapolables en casos seleccionados de adolescentes mayores de 12 años, especialmente debido a que ambos comprimidos son de pequeño tamaño y que hay una presentación comercial que combina ambos

- La combinación **DTG + DRV/r** se ha usado fundamentalmente en presencia de resistencias previas con buenos resultados en adultos⁵. Hay estudios en marcha en niños (PENTA 17)**

- **Monoterapia con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (IP/r).** En los ensayos clínicos en adultos, la monoterapia con DRV/r o LPV/r no ha demostrado no-inferioridad, excepto en algunos análisis puros por intención de tratar (que ignoran las reinducciones con ITIAN)^{6,7}. El riesgo de selección de resistencias es bajo, con resupresión tras la reintroducción de terapia triple en los fracasos virológicos⁷, pero el mayor riesgo de rebrote virológico y las incertidumbre en cuanto a control de la inflamación y penetrancia en reservorios hacen que se considere una opción excepcional, especialmente tras los resultados obtenidos con las terapias duales basadas en IP/r + 3TC³. La monoterapia con ATV/r se ha asociado a mayor

fallo virológico⁸. La experiencia en pediatría es limitada^{9,10,11}. Con la llegada de nuevas opciones terapéuticas y formulaciones combinadas, la monoterapia como estrategia para disminuir número de comprimidos ha perdido actualidad.

* Esta opción requiere que el paciente no presente infección crónica por el VHB, que se encuentre en situación de indetectabilidad durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa, o antecedente de fallos virológicos previos con IP potenciado o con 3TC.

** Al igual que en el caso anterior, se requiere buena situación inmunológica, carga viral indetectable durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa, o antecedente de fallos virológicos previos con IP potenciado.

Recomendación

2. Las terapias duales y/o monoterapias no deben recomendarse de manera rutinaria en niños. Podrá considerarse de manera individualizada la terapia dual en casos muy seleccionados ante resistencias o con el objetivo principal de evitar toxicidad asociada a ITIAN. (B-III).

Referencias

- 1.- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). J Antimicrob Chemother 2016;72:246-53.
- 2.- Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESEDA 8014-RIS-EST45 trial. Clin Infect Dis 2017;65:2112-18.
- 3.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en www.gesida.es. Consultado en febrero de 2019.
- 4.- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet. 2018;39:839-849.
- 5.- Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis. 2017;17:658.
- 6.- Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, et al. 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 < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. HIV Med 2012;13:398-405.
- 7.- Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. The Lancet HIV 2015;2:e417-26.
- 8.- Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. AIDS 2014;28:2269-79.
- 9.- Neth O, Falcon-Neyra L, Ruiz-Valderas R, 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.

10.- Kosalaraksa P, Ananworanich J, Puthanakit T, *et al.* Long-term lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:350-53.

11.- Bunupuradah T, Panthong A, Kosalaraksa 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: 260-65.

4.7. Seguimiento posterior a un cambio de régimen de TAR eficaz

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 tests de laboratorio para detectar efectos adversos.

Los linfocitos CD4+ y los tests 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 linfocitos CD4+ superior al límite de riesgo de infecciones oportunistas, supresión virológica mantenida y estado clínico estable durante más de 1 año.

Recomendación

1. *Tras el cambio del tratamiento los pacientes deben ser controlados estrechamente. Se recomienda determinación de carga viral a las 2-4 semanas de haber realizado el cambio de TAR. (B-III)*

5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

5.1 Definiciones:

- **Fracaso virológico (FV):** se define como una CVP > 50 copias de ARN-VIH/ml a los 6 meses desde el inicio del TAR¹ (o >1000 c/ml si se usa DBS)². Los lactantes con carga viral basal muy elevada pueden requerir más de 6 meses de TAR para conseguir un control completo de la replicación viral, a pesar de lograr un descenso de la carga viral >1 Log10³. También cuando, tras alcanzar

la indetectabilidad, la CVP vuelve a ser >50 copias/ml en dos determinaciones consecutivas (separadas por 2-4 semanas).

- **Repuntes virológicos transitorios o “blips”:** son niveles de viremia siempre <200 copias/ml, detectados de forma aislada⁴. 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.
- **Fracaso inmunológico:** respuesta inmunológica incompleta al TAR o deterioro inmunológico⁵ a partir de los 6 meses de iniciado el TAR. En niños mayores de 5 años sería mantener los linfocitos CD4+ < 200/mm⁵, en el menor de 5 años un incremento <5% en el porcentaje de linfocitos CD4+.

5.2 Factores determinantes del fracaso virológico.

Los factores que influyen en el fracaso terapéutico son los siguientes:

- **Factores dependientes del paciente:** la falta de adherencia al tratamiento es el factor más importante⁶. Ante un FV 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.
- **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.
- **Factores que dependen del VIH:** la presencia de resistencia a los FAR, pudiendo ser transmitida también de forma vertical.

5.3 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.

Siempre que se pueda, se debe instaurar un nuevo régimen con dos o tres fármacos activos. Hoy en día los inhibidores de la integrasa y de los correceptores CCR5, permiten poder rescatar a la mayoría de los pacientes.

5.4 Estrategias para mejorar el éxito de los TAR de rescate

5.4.1. 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.

Para asegurar una buena adherencia y mejorar o identificar motivos de falta de ésta, se puede optar por una terapia directamente observada (DOT) domiciliaria⁷. También es de utilidad realizar un entrenamiento en la manera de tragar los comprimidos⁸. Otra opción es el ingreso del paciente junto a sus cuidadores, con el fin de observar directamente la toma de la medicación e identificar precozmente los posibles problemas⁹. El nuevo tratamiento debe ser potente, cómodo y bien tolerado, y deberá supervisarse el cumplimiento del mismo en cada uno de los controles.

5.4.2. 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 o histórico), 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). La interpretación de las pruebas de resistencia genotípicas depende del número, tipo y patrón de mutaciones seleccionadas.

5.4.3. 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.

5.4.4. 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.

5.5.5. 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 el origen del mismo. La causa más frecuente suele ser la falta de adherencia. Una vez que se descarte esta etiología, se buscarán otras causas de fracaso, entre las que se incluyen la existencia de resistencias a los FAR, dosificación, 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

- 1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en septiembre de 2018.
- 2.- World Health Organization. Technical and operational considerations for implementing HIV viral load testing, 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/viral-load-testing-technical-update/en/>. Consultado en septiembre de 2018.
- 3.- Chadwick EG, Capparelli EV, Yogeve R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. AIDS 2008;22:249-55.
- 4.- 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.
- 5.- 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.
- 6.- Palladino C, Briz V, Bellón JM, et al. 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.
- 7.- 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;26:947-53.

8.- 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.

9.- 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;20:275-84.

5.5 Escenarios clínicos del fracaso virológico

5.5.1. 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^{1,2}. 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 indetectable³. 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, una vez asegurada la adherencia.

5.5.2. 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. En regímenes TAR basados en IP/r, DRV/r se ha mostrado el FARMás eficaz en el adulto con FV precoz^{4,5}. 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 1^{er} TAR en situación de FV⁶. En 2ª línea, habitualmente se recomienda la inclusión de 2 ITIAN que conserven actividad antiviral junto con un IP/r. Hay experiencia limitada de rescate mediante el empleo de dos ITIAN junto con un INI tras el fracaso del régimen que contiene ITINN^{7,8}. Un estudio reciente realizado en adultos ha demostrado que DTG es superior a LPV/r como

régimen de rescate en segunda línea tras fracaso de un primer régimen basado en ITINN, siempre que exista al menos un ITIAN activo⁹.

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.

Fracaso virológico a 2 ITIAN + INI

El FV a RAL o EVG selecciona MR cruzadas entre ambos fármacos: T66K, E92Q, Q148H/K/R y N155H, y con frecuencia se acompañan de MR a ITIAN. En segunda línea se podría utilizar un DTG, en régimen de dos veces al día, un IP o un ITINN.

5.5.3. 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 adulto¹⁰.

Los INI se han mostrado actualmente como los fármacos más efectivos en rescate de pacientes que han fracasado a la familia de IP y ITINN. RAL es el INI con mayor experiencia en pediatría como fármaco de rescate tras fracaso a ITINN e IP, pero el DTG, aprobado en Pediatría a partir de los 6 años de edad, es una opción alternativa y con ventajas debido a su administración una vez al día, su alta barrera genética y el tamaño pequeño de sus comprimidos^{7,11}.

Combinaciones basadas en un INI más un IP potenciado potente como DRV potenciado con o sin ETV también se han mostrado eficaces ante situaciones de mult fracasos¹².

También podemos ayudarnos de FARV de otras familias no utilizadas previamente (ENF o MVC).

5.5.4. Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas

En pacientes multitratados, los sucesivos fracasos terapéuticos conducen a la selección de MR que imposibilitan el diseño de una combinación de TAR capaz de suprimir la replicación viral; no se dispone de 2 FAR activos. Afortunadamente, esta es una situación infrecuente en la edad pediátrica en el momento actual. 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. Debe cambiarse a un TAR supresor en cuanto sea posible. Los niños en esa situación deberían poder beneficiarse del empleo de fármacos nuevos a través de ensayos clínicos o como acceso expandido. Se recomienda consultar con un experto.

La suspensión del TAR, así como el empleo de regímenes basados en ITIAN ó monoterapia con 3TC o FTC¹³, 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 4 se describe una estrategia genérica para el cambio de TAR en el paciente pediátrico en FV.

En los últimos años, se ha dispuesto de forma paulatina de nuevos FAR y familias de FAR 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:

- **Dolutegravir (DTG):** es un Inhibidor de Integrasa que conserva buena actividad antiviral tras FV con raltegravir (RAL).
- **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 ITINN¹⁴.
- **Maraviroc (MVC):** antagonista del receptor CCR5, es preciso estudiar previamente el tropismo viral del paciente. No aprobado en < 2 años.

- **Bictegravir (BTG):** Inhibidor de integrasa aprobado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa. Está coformulado en pastilla única BTG/TAF/FTC¹⁵. Aunque todavía no tiene aprobación en este rango de edad, existen datos de PK y de eficacia virológica a partir de 6 años de edad y 25 kg⁵. - **Doravirina (DOR):** está indicado en adultos con el VIH sin mutaciones de resistencia a ITINN. Ha sido aprobado por la EMA en comprimido de 100 mg y en coformulación DOR/TDF/FTC.¹⁶

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; Si no es posible, se recomienda la combinación con al menos 2 FAR plenamente 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 esquemas basados únicamente en ITIANs ni 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

- 1.- 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.
- 2.- 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.
- 3.- 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.
- 4.- 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.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- Briand C, Dollfus C, Faye A, *et al.* Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:837-843.
- 8.- Nachman S, Alvero C, Acosta EP, *et al.* Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4:e76-83.
- 9.- Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, *et al.* Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study. Abstract #5613. Presented at: International AIDS Society. 2017. Paris, France.
- 10.- PLATO II. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;377:1580-7.
- 11.- Viani RM, Alvero C, Fenton T, *et al.* Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1207-13.
- 12.- Agwu AL, Yao TJ, Eshleman SH, *et al.* Phenotypic co-receptor tropism in perinatally HIV-infected youth failing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016. 35:777-81.
- 13.- Agwu AL, Warshaw MG, McFarland EJ, *et al.* Decline in CD4 T lymphocytes with monotherapy bridging strategy for non-adherent adolescents living with HIV infection: results of the IMPAACT P1094 randomized trial. *PLoS One*. 2017;12:e0178075.
- 14.- 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.
- 15.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en www.gesida.es. Consultado en febrero de 2019.
- 16.- Gaur A, Cotton M, Rodriguez C, *et al.* Bictegravir/FTC/TAF single-tablet regimen in adolescents and children: week 48 results. CROI, Seattle, WA, USA, March 4–7, 2019; Abstract 46.
- 17.- Delstrigo®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Delstrigo®. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122142677/anx_142677_es.pdf. Consultado en febrero de 2019.

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)¹. Para poder evaluar la adherencia (entra dentro de los indicadores de calidad asistencial para los pacientes con infección por el VIH)² se disponen de ciertos métodos³:

INDIRECTOS:

- **Evaluación durante las visitas médicas rutinarias.** Debería preguntarse en cada consulta acerca del número de dosis perdidas en un periodo de tiempo, nombre, número y frecuencia de los fármacos de la pauta, dificultades surgidas respecto a la adherencia, etc. Se pueden utilizar cuestionarios específicos.

DIRECTOS:

- **Determinación de concentraciones plasmáticas de ARV⁴**, aunque es uno de los métodos más fiables tiene varios inconvenientes: 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.

ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA EN SITUACIONES ESPECIALES

- **Uso de alertas electrónicas o aplicaciones de telefonía móvil⁵.** Los CDC disponen de una app gratuita en su sitio web (*CDC Every Dose Every Day mobile app*).

- **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.
- **Apoyo por pares (Peer support)**. Los pares son personas formadas en el VIH, pero a diferencia de los profesionales también tienen un conocimiento de la enfermedad por su experiencia personal. Esto hace que la persona con VIH, al conocer a otras personas en circunstancias similares a la suya, pueda normalizar con más facilidad su situación y tratamiento.

Recomendaciones

1. Para asegurar una buena adherencia al TAR se recomienda consensuar estrategias para optimizar la adherencia a la medicación con el niño y su familia previamente al inicio del tratamiento y en cada cambio de pauta. **(A-III)**
2. Se debe adecuar de manera individualizada el régimen ARV según características del paciente (estilo de vida, ...) **(B-III)** y reducir en lo posible el número de comprimidos y de dosis de la pauta cuando sea posible **(A-II)**.
3. Con este fin, se deben elegir fármacos con los menores efectos secundarios posibles **(B-III)**. Además, se debe entrevistar de forma minuciosa al paciente para detectar precozmente los efectos secundarios al TAR y replantear un nuevo esquema de tratamiento si precisa. **(B-II)**
4. Se debe evaluar y reforzar la adherencia en cada consulta buscando nuevas estrategias para mantenerla y mejorarla. **(A-III)**, así como asegurar la accesibilidad al equipo médico. **(B-III)**
5. Se debe planificar el tratamiento por un equipo multidisciplinar (médico, enfermería, psicólogo, trabajador social y farmacólogo). **(B-II)**

Referencias

- 1.- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133:21-30.
- 2.- Soler-Palacín P, Provencs AC, Martín-Nalda A, *et al.* 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.
- 3.- 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.
- 4.- 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.
- 5.- Horvath T, Azman H, Kennedy GE, *et al.* Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD009756.

6.2 Tolerabilidad y efectos adversos del TAR

Los efectos tóxicos potencialmente graves al TAR son poco frecuentes y la mayoría 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.

Se puede distinguir entre toxicidad de aparición precoz (también llamada tolerabilidad) o toxicidad crónica¹. A continuación se describen brevemente los principales efectos adversos, así como las estrategias terapéuticas recomendadas.

6.2.1 Toxicidad precoz

Toxicidad hematológica

- Anemia (macroscítica) y neutropenia: principalmente por ZDV². Suelen presentarse entre 4-6 semanas después del inicio del tratamiento. Si las citopenias son graves se recomienda suspender el fármaco en cuanto sea posible (y en niños expuestos tras completar 4 semanas).

Toxicidad hepática

Es uno de los efectos adversos más frecuentes del TAR (5-10%) y uno de los motivos más importantes para su suspensión.

- Elevación de transaminasas: principalmente por NVP⁴ (aunque también por EFV y TPV) y suele ocurrir en los primeros meses de tratamiento. Si el paciente presenta una hepatitis grave por hipersensibilidad, el tratamiento se debe interrumpir de manera definitiva. En el caso de un paciente asintomático que presente una elevación de AST/ALT por encima de 5-10 veces los valores normales, deberá considerarse suspender el tratamiento o realizar un control y

seguimiento exhaustivos. Aumento de la bilirrubina indirecta: principalmente por ATV⁵. No es necesario la interrupción del tratamiento excepto por causas estéticas.

Toxicidad gastrointestinal

- Nauseas, vómitos: principalmente por IP, pero también por ZDV por lo que se recomienda tomar los IP con comida y valorar algún medicamento antiemético.
- Diarrea: sobre todo por IP y sobre todo en el caso de LPV/r.
- Pancreatitis: Debe suspenderse inmediatamente y no reintroducir.

Toxicidad neurológica

- Síntomas neuropsiquiátricos: principalmente por EFV y parece estar relacionado con el polimorfismo CYP2B6-G516G>T⁶. Su espectro clínico es muy amplio, pero los síntomas más comunes son: trastornos del sueño (sueños anormales o vívidos, insomnio, somnolencia), mareos, dificultad de concentración, confusión, cefalea, irritabilidad y nerviosismo⁷. Se aconseja administrar EFV por la noche, antes de irse a dormir, y mantener unas concentraciones plasmáticas por debajo de 4 mcg/ml. Otro de los FAR que se relacionan con insomnio, depresión y cefaleas son DTG⁸, RPV y RAL⁹. 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, que ya no se recomiendan, aunque es poco frecuente en niños (1%).

Toxicidad cutánea

- Erupción cutánea: se puede producir con cualquier FAR, pero parece que los más frecuentes relacionados son los ITINN. La erupción suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento. Si el exantema es leve, el tratamiento son los antihistamínicos y corticoides sin que sea preciso en la mayoría de los casos suspender el tratamiento.
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: rara vez son producidos por FAR; no obstante, NVP es el que con mayor frecuencia (0,5-1%) puede ocasionarlos.
- 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)¹⁰ por lo que se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y no administrar ABC si se detecta. En el caso de NVP se considera que hasta un 4%

de los pacientes pueden presentar esta reacción (y sobre todo en pacientes con valores más altos de linfocitos CD4+¹¹) recomendando en este momento su supresión inmediata.

Toxicidad mitocondrial (hiperlactatemia y acidosis láctica)

Principalmente por ITIAN y sobre todo d4T y ddl¹². En el caso de aparecer síntomas (astenia, anorexia, náuseas) hay que determinar los niveles de lactato para valorar el riesgo de acidosis metabólica. El diagnóstico implica un alto grado de sospecha y debe ser lo más precoz posible para evitar la acidosis láctica. El manejo clínico depende de la situación clínica del paciente, pero siempre empieza por la suspensión del ITIAN causante. Una vez normalizados los valores de lactato, debe reinstaurarse el TAR con un régimen libre de ITIAN, o con ITIAN que no suelen asociarse a toxicidad mitocondrial (ABC, 3TC, FTC, TDF).

6.2.2 Toxicidad crónica

- Anomalías metabólicas (dislipemia, resistencia a la insulina): principalmente por IP de primera generación y d4T (en este caso se puede considerar su cambio por TDF o ABC). El tratamiento son en primer lugar las medidas dietéticas y en algunos casos hipolipemiantes.
- Anomalías de la distribución de la grasa corporal: principalmente por ITIAN no timidinicos con lo que la mejor estrategia es evitarlos en el TAR.
- Nefrotoxicidad: principalmente por TDF¹³. Se recomienda la monitorización de la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento con TDF, cada cuatro semanas inicialmente, y después cada tres meses.
- Litiasis renal: Descrita inicialmente por IDV, se han descrito casos también en niños tratados con ATV, especialmente si asociado a TDF¹⁴.
- Osteopenia/osteoporosis: TDF es el fármaco más frecuentemente implicado con pérdida de masa ósea tanto en ensayos clínicos como estudios observacionales. En el caso de TDF parece que este efecto secundario es debido a la tubulopatía proximal que puede producir¹⁵.

Recomendaciones

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

Referencias

- 1.- Domingo P, Lozano F. Management of antiretroviral drug toxicity. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:535-44.
- 2.- Lahoz R, Noguera A, Rovira N, et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:376-9.
- 3.- Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008; 22:1-13.
- 4.- Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:342-6.
- 5.- McDonald C, Uy J, Hu W, et al. Clinical significance of hyperbilirubinemia among HIV-1-infected patients treated with atazanavir/ritonavir through 96 weeks in the CASTLE study. *AIDS Patient Care STDS*. 2012; 26:259-264.
- 6.- Puthanakit T, Tanpaiboon P, Aupibul L, et al. Plasma efavirenz concentrations and the association with CYP2B6-516G >T polymorphism in HIV-infected Thai children. *Antivir Ther*. 2009;14:315-320.
- 7.- Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*. 2009; 11:103-9.
- 8.- Bossacoma Busquets F, Noguera-Julian A, Sanchez E, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine works in adolescents, but size matters. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2958-2960.
- 9.- Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, et al. Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir. *AIDS*. 2011;25:725-727.
- 10.- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359:727-732.
- 11.- Kea C, Puthanakit T, Apornpong T, et al. Incidence and risk factors for nevirapine related toxicities among HIV-infected Asian children randomized to starting ART at different CD4%. Abstract MOPE240. Presented at: 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment and Prevention. 2011. Rome, Italy.
- 12.- Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:8-12.
- 13.- 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.
- 14.- 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
- 15.- Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, et al. Tenofovir associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6:41

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)¹. 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 (INI). Los IP son generalmente inhibidores enzimáticos, por lo que pueden aumentar los niveles de ciertos fármacos, como corticoides, anticonceptivos hormonales, benzodiazepinas, estatinas o antidepresivos. De esta manera, RTV y cobicistat aumentan los niveles de IP o EVG, y es la razón de su combinación. Por otro lado, los ITINN suelen ser inductores enzimáticos y, generalmente, reducen los niveles de otros fármacos. Por último, existen fármacos que pueden inducir el metabolismo de los FAR y producir fracaso terapéutico, como rifampicina, carbamazepina o fenitoína².

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. Dada esta complejidad farmacológica de la infección por el VIH, puede ser importante incluir a un farmacéutico en el equipo multidisciplinar^{3,4}.

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 5 y 6**, debiendo complementarse con otras fuentes (www.hiv-druginteractions.org, <http://www.interaccionesvih.com>, <https://hivclinic.ca/drug-information>, www.hivmedicationguide.com, <http://www.aidsinfo.nih.gov/drugs>, <http://www.ema.europa.eu/>, <https://www.aemps.gob.es/>). 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

- 1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en octubre de 2018.
- 2.- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med. 2001;344:984-96.
- 3.- Foster C, Bamford A, Turkova A, *et al.* Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. HIV Med. 2017;18:133-34.
- 4.- 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 de la enfermedad tras el contagio, consistente en una elevada viremia que se mantiene hasta que la respuesta inmune del huésped consigue controlarla de forma parcial, momento en el que aparecen anticuerpos frente al virus (Ac-VIH). Así, durante la IAVIH puede detectarse antígeno (Ag) p24 o ARN/ADN VIH, pero la detección de Ac-VIH es negativa o indeterminada. 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^{1,2}. Se calcula que el establecimiento de estos reservorios virales ocurren en los primeros 2 meses tras la infección³.

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^{3,4,5}. A la hora de valorar el TAR, nos referiremos de una manera global a la infección temprana.

7.1.1 Infección aguda por el VIH tras la infección horizontal.

Aquí nos referiremos a los adolescentes que adquieren la infección por contacto sexual o, en menor frecuencia, por vía parenteral. En raras circunstancias, podría ocurrir en niños tras abuso sexual. En esta fase, la transmisibilidad del virus es muy elevada, especialmente entre varones homosexuales^{3,6,7}. Se calcula que el 25% de las nuevas infecciones por VIH en EEUU ocurren entre los 13-24 años⁸.

La IAVIH de transmisión horizontal suele pasar desapercibida en más de un 75% de los casos⁹⁻¹¹ por cursar de manera asintomática (10-60%) o de una forma inespecífica y autolimitada, con manifestaciones parecidas a otras infecciones comunes, como la mononucleosis infecciosa, gripe, hepatitis virales, lúes o la faringitis estreptocócica²⁻⁴. Es por ello que debería existir un alto índice de sospecha de esta infección en adolescentes con sintomatología compatible, incluso sin factores de riesgo. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que el adolescente no considere algunos factores de riesgo como tales¹². En algunos estudios se objetivó que sólo el 25% de los pacientes con ITVIH que buscaron atención médica fueron diagnosticados de VIH inicialmente¹¹. El conjunto de signos y síntomas de la IAVIH se denomina **síndrome retroviral agudo**^{1,9}, y aparece, normalmente, entre las 2-6 semanas tras la exposición al VIH, cursando con una disminución transitoria de los linfocitos CD4+, inversión CD4:CD8, y una elevada replicación viral (> 100.000 cps/ml)^{3,13}. La clínica más frecuentemente asociada a este síndrome es fiebre, linfadenopatías, exantema, artralgias y mialgias, cefalea, diarrea, úlceras orales o anogenitales, leucopenia, trombocitopenia y aumento de transaminasas.

Por todo ello, a todo adolescente con un cuadro clínico compatible con este síndrome, se le debería realizar una serología frente al VIH y, en caso de que fuera negativa o indeterminada, valorar una prueba confirmatoria y una carga viral. Las serologías de *cuarta generación* que incluyen Ac-VIH-1 y VIH-2, además del 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, la cual podría ser positiva tan pronto como 5 días tras el contacto^{13,14}. En caso de alta sospecha, siempre debería repetirse. Por otro lado, un resultado cuantitativo de baja CVP podría ser un falso positivo dada la elevada CVP que existe en esta fase, por lo que debería repetirse, y teniendo en cuenta la poca frecuencia de dos resultados con baja CVP en esta fase^{9,10}. 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 a largo plazo del TAR** en la IAVIH, la mayoría relacionados con la ITVIH, al ser difícil y, por lo tanto, 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, siendo escasos los datos en adolescentes. Globalmente, los diferentes estudios indican que el tratamiento precoz en estas fases podría conseguir ciertos beneficios inmunológicos y virológicos^{3,15-22}, especialmente si se administra

precozmente^{3,23}, aunque su potencial beneficio a largo plazo es desconocido^{3,24}.

El TAR precoz en pacientes con TIVIH podría disminuir el tamaño de los reservorios y preservar el sistema inmune a largo plazo^{1,17,18}, además de evitar la diseminación del virus y la selección de mutaciones de resistencia virales. Los individuos tratados muy precozmente suelen recuperar mejor los linfocitos CD4+ y normalizar el cociente CD4:CD8 que pacientes infectados de forma crónica^{1,3,22}, además de presentar menos mutaciones virales que puedan escapar del control del sistema inmune³.

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, salvo en raras circunstancias^{3,19}. En la cohorte CASCADE²⁵ sólo 11 de 259 (4%) pacientes seroconvertidores no presentaron un rebrote virológico a los 24 meses de finalizar el TAR. En la cohorte francesa PRIMO²⁶, 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)^{16,27,28} 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). Además, se ha demostrado que la CVP inicial determinará la CVP que el paciente mantendrá posteriormente (suele estabilizarse alrededor de 30 días tras la infección), siendo un factor relacionado con el pronóstico a largo plazo³. De esta manera, el control de la CVP inicial podría ser muy beneficioso para una evolución más favorable de la infección a largo plazo^{3,29}. El tamaño del reservorio inicial también se relaciona con el de la fase crónica, por lo que una disminución del mismo también tendría consecuencias beneficiosas para estos individuos³.

En individuos con ITVIH también se produce una afectación profunda de la lámina propia intestinal, con una importante disminución de linfocitos CD4+, daño de la barrera epitelial, traslocación microbiana, con aumento de la activación inmunológica e inflamación. Con el TAR precoz en esta fase la mayoría de estas alteraciones podrían revertirse³⁰.

Uno de los problemas para el control de la infección a largo plazo en estos individuos con ITVIH y TAR precoz es el déficit de anticuerpos neutralizantes que desarrollan, dada la baja exposición al VIH que experimentan^{3,31}. Por todo ello, podría ser una ventaja la utilización de vacunas terapéuticas, junto con un TAR potente en

esta fase precoz de la infección. Al presentar pocos virus con mutaciones y un sistema inmune bien preservado con poca deplección de linfocitos CD4+ y un buen reservorio de células de memoria, la estimulación de este sistema inmune podría ser un paso adicional para el control de la infección en estos pacientes³.

La meta del tratamiento durante la ITVIH debería ser suprimir la CVP a niveles indetectables¹. Todo paciente con ITVIH debería iniciar tratamiento antirretroviral, incluidas mujeres embarazadas^{1,20,21}, y debería hacerse lo antes posible una vez confirmada la infección, sin esperar a la seroconversión. Algunos estudios apuntan a que el inicio del TAR, incluso el día del diagnóstico de la infección, podría ser beneficioso^{1,32}. Dada la especial importancia de la adherencia al tratamiento (**A-III**), y siendo conscientes de la dificultad que puede suponer esto en adolescentes con ITVIH¹, se podría elegir, en ciertas circunstancias, retrasar el tratamiento según factores clínicos o psicosociales. Por todo ello, es básico la existencia de un equipo multidisciplinar para el cuidado y seguimiento del adolescente infectado para mantener la adherencia al tratamiento.

Es especialmente importante iniciar el TAR 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 de forma prioritaria.

Recomendaciones

1. La meta del tratamiento durante la ITVIH debería ser suprimir la CVP a niveles indetectables¹ (**A-III**).
2. Todo paciente con ITVIH debería iniciar tratamiento antirretroviral, incluidas mujeres embarazadas (**A-I**).
3. Es básico la existencia de un equipo multidisciplinar para el cuidado y seguimiento del adolescente infectado para mantener la adherencia al tratamiento (**A-II**).
4. Antes de iniciar el TAR en estos pacientes se debe realizar un estudio de resistencias genotípico que ayude a elegir el régimen TAR más adecuado, aunque sin necesidad de esperar al resultado para iniciar el mismo (**A-II**). Estudios realizados en EEUU y Europa han objetivado que hasta el 21% de los pacientes podrían tener virus resistentes a, al menos, una clase de ARV^{1,33}.

5. Lo más recomendado es un régimen con un inhibidor de proteasa potenciado, pudiendo utilizarse dolutegravir como alternativa, aunque datos de eficacia con este último fármaco en la ITVIH son limitados (A-III);
6. La transmisión de virus resistentes a inhibidores de proteasa en estas circunstancias es poco frecuente (A-III). Una vez conocido el patrón de resistencias, debería utilizarse un régimen similar a los utilizados para la infección por VIH crónica (A-II).
7. En la actualidad, se recomienda mantener el tratamiento de forma indefinida en los pacientes que comiencen el TAR durante esta fase de ITVIH (A-III).

7.1.2 Infección aguda por transmisión vertical.

El niño con infección por el VIH de TV es un buen ejemplo de infección aguda, pues en la mayoría de los casos se produce la infección durante el final del embarazo o, especialmente, en el parto. Estos lactantes suelen presentar CVP muy elevadas y mantenerlas durante más tiempo que los adultos con ITVIH, con un riesgo elevado de muerte sin tratamiento³⁵.

En algunos lactantes con una supresión viral mantenida con TAR 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^{36,37}. 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), se objetivó un rebrote de la CVP meses después de la retirada de la medicación³⁸. Sin embargo, estudios recientes demuestran que, cuanto más precoz es el tratamiento antirretroviral en los niños, mas pequeño es el reservorio viral²⁹, lo que abre la puerta a tratamientos complementarios, como las vacunas terapéuticas en niños con infección tratada precozmente³⁹, al igual que se sugiere para adolescentes y adultos con ITVIH. Algunos estudios observacionales han objetivado una progresión más lenta en los lactantes tratados precozmente y datos de cohortes europeas también han demostrado beneficios clínicos, inmunológicos y virológicos del TAR precoz en lactantes en la vida real^{40,41}. Un estudio más reciente comparó el tratamiento precoz frente al tardío en lactantes infectados por VIH de forma vertical y objetivó que en los niños tratados precozmente no se detectó viremia plasmática (límite de detección 2 cps/ml), además de presentar un menor número de células con ADN proviral, un descenso longitudinal de dicho ADN proviral y una menor cantidad de virus

replicativamente competente¹⁹. Existe, al menos, un caso de un adolescente tratado precozmente tras la infección vertical de VIH que mantuvo CVP indetectable durante más de 10 años⁴². Todo esto refuerza la importancia de un tratamiento precoz y prolongado en estos recién nacidos.

Recomendaciones

1. *El diagnóstico y tratamiento precoces de la infección aguda en el adolescente es recomendable, ya que podría tener beneficios virológicos e inmunológicos, además de disminuir la transmisión del virus. (A-II)*
2. *El tratamiento muy precoz en el niño infectado por transmisión vertical es recomendable, no sólo por el beneficio clínico, sino, también, por la disminución del reservorio viral. (A-I).*

Referencias

- 1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en septiembre de 2018.
- 2.- Miro JM, Sued O, Plana M, et al. Avances en el diagnóstico tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22:643-59.
- 3.- Robb ML, Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11:555-60.
4. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al. N Engl J Med 2011;364:1943-54.
5. Pilcher CD, Eron JJ, Jr., Galvin S, et al. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. J Clin Invest 2004; 113:937-45.
6. Rieder P, Joos B, von W, et al. HIV-1 transmission after cessation of early antiretroviral therapy among men having sex with men. AIDS 2010; 24:1177- 83.
7. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med 1996; 125:257-64.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: HIV infection, testing, and risk behaviors among youths—United States. Morbidity and Mortality Weekly Report.2012;61; 971-976.
9. 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.
10. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. N Engl J Med. 2016;374:2120-30.
11. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. Arch Intern Med 2003;163:2097–100.
12. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1-17.
13. 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.
14. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. J Infect Dis. 2012;205:521-24.
15. Voirin N, Routy JP, Smith D, 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.

16. 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.
17. Schuetz A, Deleage C, Seretil, *et al.* Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog.* 2014;10:e1004543.
18. Luzuriaga K, Tabak B, Garber M, *et al.* HIV type 1 (HIV-1) proviral reservoirs decay continuously under sustained virologic control in HIV-1-infected children who received early treatment. *J Infect Dis.* 2014;210:1529-38.
19. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al.* Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog.* 2013;9: e1003211.
20. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:795-807.
21. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, *et al.* A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373:808-22.
22. Davy-Mendez T, Napravnik S, Zakharova O, *et al.* Acute HIV Infection and CD4/CD8 Ratio Normalization after Antiretroviral Therapy Initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79:510-8.
23. Le T, Wright EJ, Smith DM, *et al.* Enhanced CD4+ T cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013;368:218-30.
24. O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9:101-110.
25. Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, *et al.* Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated closet o HIV seroconversion. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1252-55.
26. 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.
27. Grijzen 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.
28. The SPARTAC Trial Investigators. Short-Course Antiretroviral Therapy in Primary HIV Infection. *N Engl J Med.* 2013;368:207-17.
29. 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.
30. Deleage C, Schuetz A, Alvord WG, *et al.* Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. *JCI Insight.* 2016 Jul 7;1(10). pii: e87065.
31. De Souza MS, Phanuphak N, Pinyakorn S, *et al.* Impact of nucleic acid testing relative to antigen/antibody combination immunoassay on the detection of acute HIV infection. *AIDS* 2015; 29:793-800.
32. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, *et al.* The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:44-51.
33. Yanik EL, Napravnik S, Hurt CB, *et al.* Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance differs between acutely and chronically HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61:258-262.
34. Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, *et al.* Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. *Nat Med.* 2018;24:923-926.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. Robb ML, Kim JH. Shot in the HAART: vaccine therapy for HIV. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:259-60.
40. 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.
41. 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.
42. Frange P, Faye A, Avettand-Fenoël V, *et al.* HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. *Lancet HIV.* 2016;3:e49-54.

7.2 Infección por el VIH-2.

Se han identificado dos tipos de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) genética y antigénicamente diferentes. El VIH-2 cuyo ciclo vital es muy similar al del VIH-1 se ha clasificado a su vez en 9 grupos diferentes denominados de la A a la I y en varios recombinantes¹.

La infección por el VIH-2 es endémica en África Occidental, donde se han reportado prevalencias >1%. Se estima además que aproximadamente entre el 5-10 % de las personas infectadas por el VIH están coinfectadas con el VIH-2². 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 casos³. Su incidencia y prevalencia han 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-1⁴.

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 ARN del VIH-2 es problemática porque los test disponibles son limitados. La mayoría de los laboratorios comerciales no ofrecen tests para ARN del VIH-2 y los pocos que lo hacen ofrecen test cualitativos (FOCUS y QUEST).

Las indicaciones para la realización de los test diagnósticos de infección por el VIH-2 son: compañeros sexuales de una persona portadora del VIH-2, compañeros sexuales de una persona originaria de un país donde el VIH-2 es endémico, 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 o 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 debe 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)⁵. 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 ITINN 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, **saquinavir** y darunavir son los más potentes inhibidores frente a proteasa del VIH-2. A falta de datos concluyentes en pacientes naïve portadores de infección por VIH-2 con o sin coinfección VIH-1, la terapia inicial debe incluir dos ITIAN más un IP potenciado activo frente a VIH-2^{6,7} o un inhibidor de la integrasa⁸⁹. 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.

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 los ITINN y ENF están contraindicados para el tratamiento de la infección por el VIH-2. (A-I)**

Referencias

- 1.- Visseaux B, Damond F, Matheron S, et al. HIV-2 molecular epidemiology. Infect Genet Evol.2016;46:233-240.
- 2.- Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. Clin Infect Dis 2011;52:780.
- 3.- 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.
- 4.-Adjorlolo-Johnson G, De Cock K, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. JAMA 1994; 272:462–6.
- 5.- Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. 2014. Disponible en: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>.
- 6.- **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado en septiembre de 2018.**
- 7.- Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. BMC Infect Dis. 2014;14:461.
- 8.- Smith RA, Raugi DN, Pan C, et al. In vitro activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. Retrovirology. Feb 05 2015;12:10.
- 9.- Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, et al. Dolutegravir in HIV-2 infected patients with resistant virus to first-line integrase inhibitors from the French Named Patient Program. Clin Infect Dis. 2015;60:1521-7.

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) es 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 toxicidades y, sobre todo, el riesgo de aparición de Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)¹.

El momento del inicio y del tipo de TAR está bien estudiado y definido en adultos con tuberculosis¹, pero escasamente estudiado en niños con TB (ver apartado 7.3.2) u otras infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, criptococosis, criptosporidiosis, microsporidiosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que las recomendaciones empleadas se derivan en gran parte de las observaciones y guías de adultos.

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 de forma significativa en adultos².

Sin embargo, esto no está tan claro con las otras IOs no-TB. En adultos con meningitis criptocócica, se ha observado que esperar más de 2 semanas (hasta 5 semanas) para iniciar el TAR, se asociaba significativamente a mejor pronóstico³. En adultos con toxoplasmosis cerebral, aunque no existen datos suficientes, algunos expertos consideran que puede iniciarse el TAR 2 a 3 semanas después del diagnóstico¹.

En ningún caso el inicio del TAR es una situación de urgencia, 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 neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, el inicio del TAR no debe demorarse más allá de 7 días (A-III).
3. En caso de meningitis criptocócica, se debe esperar 10-15 días para iniciar el TAR (A-III).

Referencias

- 1.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en www.gesida.es. Consultado en febrero de 2019.
- 2.- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One 2009;4:e5575.
- 3.- Boulware DR, Mehta 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, tanto en niños como adultos¹.

El tratamiento antituberculoso se debe comenzar inmediatamente tras el diagnóstico de enfermedad tuberculosa y se indica la misma pauta de tratamiento que en los pacientes no infectados por el VIH, con 4 fármacos, generalmente isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), en dosis diarias.

Las interacciones entre los fármacos antirretrovirales (FAR) y antituberculosos pueden comprometer la eficacia del TAR, así como seleccionar resistencias o generar toxicidad, limitando el uso de algunos FAR. La rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 por lo que tiene importantes interacciones con los IPs y la NVP². Datos recientes en niños demuestran que el *superboosting* de ritonavir con LPV (ratio LPV/RTV 1:1) en pacientes en tratamiento con rifampicina consigue concentraciones de LPV similares a las observadas en pacientes en tratamiento con LPV/r sin rifampicina³. La interacción entre rifampicina y efavirenz y los ITIAN no resulta clínicamente significativa y por tanto no requiere ajuste de dosis⁴. De todos modos y a pesar de que faltan mas estudios clínicos, parece que puede existir una interacción entre las rifamicinas y TAF pudiendo reducir la absorción de TAF y por lo tanto disminuyendo su concentración plasmática⁵.

En el caso del uso concomitante de RAL y rifampicina, hay que valorar el aumento de dosis de RAL a 800 mg/12h (A-II) aunque se está investigando mantener la dosis estándar^{5,6}. Respecto a DTG, aunque no hay datos en niños, hay datos también en adultos que muestran que DTG 50 mg cada 12 horas es una alternativa a EFV en el tratamiento de la coinfección VIH/TB⁷ (A-II). En el caso de que se puedan

usar inhibidores de la integrasa, RAL o DTG, (según la edad del paciente) son una buena alternativa como FAR por su menor interacción medicamentosa.

En los últimos años, varios ensayos clínicos han permitido tener más información sobre cuál es el mejor momento de empezar el TAR. Con un diseño diferente, pero con resultados congruentes, analizaban la mortalidad y morbilidad, así como 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. En base a ellos, se ha observado que en pacientes gravemente inmunodeprimidos no debe demorarse el inicio de TAR^{8,9}

Tras el inicio de la medicación antirretroviral y el aumento de los CD4+, es posible que se produzca un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) con aumento o aparición de nuevos síntomas o signos¹⁰. En presencia de SIRI no se recomienda retirar el TAR y los casos leves pueden ser tratados sintomáticamente con AINES y los casos graves con corticoides¹¹.

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 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)*

6. En niños menores de 3 años con infección por el VIH en tratamiento antituberculoso, se recomienda un esquema que incluya NVP (con dosis máximas recomendadas de hasta 200 mg/m² BID, sin requerirse subida escalonada de la dosis) asociado a 2 ITIAN. (A-II) Las dosis de NVP pueden ser ajustadas a partir de las dos semanas de tratamiento con la monitorización de concentraciones plasmáticas y estas dosis se ajustarán al rango habitual 1-2 semanas después de suspender el tratamiento con rifampicina (A-III). Otra opción de tratamiento en esta edad es un régimen que incluya lopinavir y ritonavir con dosis elevadas de ritonavir (ratio LPV/RTV 1:1), monitorizando concentraciones plasmáticas de LPV/RTV y vigilando la función hepática del paciente. (A-III)
7. En caso de administración simultánea de RAL y rifampicina, se puede considerar duplicar la dosis de RAL. (C-III)
8. No se recomienda administrar rifampicina con los siguientes FAR: ETR ni EVG. (A-I)

Referencias

- 1.- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. Clin Infect Dis. 2010;50: S201-7.
- 2.- 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.
- 3.- Rabie H, Denti P, Lee J, et al. Lopinavir-ritonavir super-boosting in young HIV-infected children on rifampicin-based tuberculosis therapy compared with lopinavir-ritonavir without rifampicin: a pharmacokinetic modelling and clinical study. Lancet HIV. 2018 [Epub ahead of print]
- 4.- 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.
- 5.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en www.gesida.es. Consultado en febrero de 2019.
- 6.- Grinsztejn B, de Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis 2014;14:459-67.
- 7.- Dooley K, Kaplan R, Mwelase T, et al. Safety and efficacy of dolutegravir-based art in TB/HIV coinfecting adults at week 24. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 33.
- 8.- 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.
- 9.- 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.
- 10.- Link-Gelles R, Moultrie H, Sawry S, et al. 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.
- 11.- 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^{1,2}, 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 obtenerlos³.

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 (PCR ARN VHC) y serológicas, necesitándose para excluir la infección, negatividad de PCR ARN VHC y una serología negativa a los 12-18 meses de edad⁴.

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 infectadas⁵. 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 vida⁶.

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 y VHB, tienen indicación de TAR de forma prioritaria. 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 VHC⁷. Tras la erradicación de la infección el daño por fármacos disminuye considerablemente⁸. 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)⁹. 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 ZDV, hipertensión portal no cirrótica asociada a ddI¹⁰ y hepatotoxicidad asociada a tipranavir/ritonavir.

En el seguimiento de estos niños es necesario cuantificar la viremia mediante una PCR ARN cuantitativa en el caso del VHC y PCR ADN 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 coinfectado¹¹. 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 y numerosos efectos adversos¹². 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 IFN¹³. Existe aprobación de estos fármacos en adolescentes mayores de 12 años, y si bien en pacientes de edades comprendidas entre 6 y 12 años no tienen aprobado su uso, se ha demostrando que a partir de los 6 años de edad, estos fármacos muestran eficacia y seguridad como en adolescentes y en adultos¹⁴.

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. En el TAR de un niño coinfectado por VHB/VIH se debe incluir al menos dos fármacos activos para VHB como son 3TC o FTC y TDF ó TAF. En niños menores de 2 años en los que no está aprobado TDF se puede optar por el empleo de éste ó de TAF 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.

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. Si bien la indicación para iniciar TAR es actualmente universal en todos los niños con VIH, ésta debería considerarse de inicio urgente en los pacientes coinfectados por virus hepatotropos, tanto VHC como VHB. (A-III)
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, los datos que demuestran curación en la población adulta coinfectada con fármacos de acción directa, debe hacer recomendable su empleo mediante el uso de acceso expandido. (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 TDF o TAF. (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 o TAF, 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

- 1.- 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
- 2.- 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.
- 3.- Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, *et al.* Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med* 2012;13:333-336.
- 4.- 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.
- 5.- Checa Cabot CA, Stoszek SK, Quarleri J, *et al.* Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Among HIV/HCV-Coinfected Women. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2:126–35.
- 6.- 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.
- 7.- 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.
- 8.- 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.
- 9.- Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006;44:S132-39.
- 10.- 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;49:626-35.
- 11.- Claret-Teruel G, Noguera-Julian A, Esteva C, *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.
- 12.- Turkova A, Giacommet 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.

- 13.- Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Disponible en: http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf Consultada en noviembre de 2018.
- 14.- Indolfi G, Serranti D, Resti M. Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:298-304.

8. COSTE COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES

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.

Hoy en día, resulta clara la necesidad de instaurar de manera precoz el tratamiento antirretroviral en niños pues ha demostrado una disminución de la mortalidad del 76% con respecto al tratamiento en diferido¹. Por otro lado, el diagnóstico y tratamiento precoces del VIH en niños han demostrado ser estrategias coste/efectivas². La incorporación de nuevos fármacos antirretrovirales con mejores perfiles tanto de seguridad como de eficacia y pautas posológicas más sencillas, han permitido aumentar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, este hecho lleva implícito un incremento de los costes directos asociados al TAR, por lo que resulta necesario considerar la eficiencia en la selección de la terapia. En las tablas 7, 8 y 9 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 m² 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).

Referencias

- 1.- 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.
- 2 Collins IJ, Cairns J, Ngo-Giang-Huong N, *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 clínica de la infección por VIH

Síntomas Relacionados con VIH Leves

Niños con ≥ 2 de las siguientes, pero ninguna categoría definitoria de síntomas moderados:

- Linfadenopatías (≥ 0.5 cm en > 2 localizaciones; bilateral)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones del tracto respiratorio superior recurrentes o persistentes, sinusitis, u otitis media

Síntomas Relacionados con VIH Moderados

- Anemia ($Hb < 8g/dL$ [$< 80 g/L$]), neutropenia (leucocitos $< 1,000/\mu L$ [$< 1.0 \times 10^9/L$]), y/o trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^3/\mu L$ [$< 100 \times 10^9/L$]) persistente ≥ 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (único episodio)
- Candidiasis orofaríngea (muguet), persistente (> 2 meses) en niños > 6 meses
- Cardiomiopatía
- Infección por Citomegalovirus (CMV), con comienzo antes de 1 mes
- Diarrea, recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por virus Herpes simplex (VHS) recurrente (> 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis VHS, neumonitis, o esofagitis de comienzo antes de 1 mes
- Herpes zoster (herpes) al menos 2 episodios distintos o afectando más de un dermatoma
- Leiomioma
- Neumonía intersticial linfocítica o complejo hiperplasia pulmonar linfocítica
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre persistente (duración > 1 mes)
- Toxoplasmosis, de comienzo antes de 1 mes
- Varicela, diseminada (varicela complicada)

Enfermedades oportunistas definitorias de Estadío 3 en Infección VIH

- Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes^a
- Candidiasis bronquial, traqueal, o pulmonar
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervical, invasivo^b
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
- Criptococcosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis crónica intestinal (>1 mes duración)
- Enfermedad por CMV (distinta a hígado, bazo, o ganglios), de comienzo > 1 mes
- Retinitis por CMV (con pérdida visual)
- Encefalopatía atribuible a VIH
- VHS: úlceras crónicas (>1 mes de duración) o bronquitis, neumonía, o esofagitis (comienzo >1 mes)
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis intestinal crónica (>1 mes de duración)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma Burkitt (o equivalente)
- Linfoma inmunoblástico (o equivalente)
- Linfoma cerebral primario
- *Mycobacterium avium* complex o *Mycobacterium kansasii*, diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización, pulmonar, diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium*, otras especies o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recurrente^b
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis recurrente por *Salmonella*
- Toxoplasmosis cerebral, de comienzo >1 mes
- Síndrome emancipación atribuido a VIH

^a Solo en niños <6 años.

^b Solo entre adultos, adolescentes, y niños ≥6 años.

Tabla 2. Clasificación clínico-inmunológica de los niños menores de 13 años infectados por VIH. (CDC 1994 y 2014)*^{1,2}

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

Estadio ^a	Edad					
	<1 año		1-5 años		≥6 años	
	Céls/μL	%	Céls/μL	%	Céls/μL	%
1	≥ 1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

* 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 linfocitos CD4+.

^a El estadio queda determinado por el recuento total de células CD4+ con prioridad sobre su valor porcentual. Este último se considera válido solo en el caso de no disponibilidad del primero. Si se ha diagnosticado una enfermedad oportunista definitoria de estadio 3 se considera como tal independientemente del nivel de linfocitos 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 3. Tratamiento antirretroviral de inicio recomendado

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

Edades	Pauta de elección	Pauta alternativa	Otra pauta alternativa
< 14 días	2 ITIAN ¹ + NVP	2 ITIAN ¹ + RAL	
14 días a < 3 años	2 ITIAN ¹ + LPV/r	2 ITIAN ¹ + RAL ² 2 o 3 ITIAN ³ + NVP (si no tolerabilidad a LPV/r y no expuesto previamente a nevirapina)	
3 años a < 6 años	2 ITIAN ¹ + LPV/r 2 ITIAN ¹ + RAL 2 ITIAN ¹ + DRV/r ⁴	2 ITIAN ¹ + ATV/r ⁵	2 ITIAN ¹ + EFV
6 años a < 12 años	2 ITIAN ¹ + DTG 2 ITIAN ¹ + ATV/r	2 ITIAN ¹ + LPV/r 2 ITIAN ¹ + DRV/r ⁶ 2 ITIAN ¹ + RAL ⁷	2 ITIAN ¹ + EFV TAF/FTC/EVGc ⁸
≥12 años	ABC/3TC/DTG ⁹ TAF/FTC/EVGc ¹⁰ TAF/FTC/DRVc ¹¹ TAF/FTC + DTG ⁹ TAF/FTC + DRV/r ¹¹ TAF/FTC + RAL ¹² TAF/FTC + ATV/r ¹³ TAF/FTC + ATV/c ¹³	ABC/3TC + DRV/r ^{14, 15} ABC/3TC + DRV/c ^{14, 15} ABC/3TC + ATV/r ¹⁵ ABC/3TC + ATV/c ¹⁵ TAF/FTC/ RPV ¹⁶	TDF/FTC/EFV ¹⁷ TAF/FTC + EFV ¹⁷

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

² Podría plantearse RAL como pauta de elección en niños > 2 años que sean capaces de tomarse comprimidos masticables o en coinfectados por tuberculosis.

³ Combinación de 3 ITIAN: ABC + 3TC + 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.

⁴ El régimen habitual es DRV/r en pauta BID.

⁵ En este grupo de edad consideramos atazanavir/r como alternativa por la dificultad de la posología en pacientes que no alcancen el peso para su administración en forma de cápsulas una vez al día.

⁶ El régimen habitual es DRV/r en pauta BID. Una alternativa sería DRV/r a dosis de DRV 600 mg en pauta QD.

⁷ Consideramos que este régimen que contiene RAL en este rango de edad es un tratamiento alternativo por su administración 2 veces al día y menor barrera genética. Se podría administrar en forma de 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas, en pacientes con más de 40 kg.

⁸ Se podrá considerar esta pauta en los casos en que no haya una mejor alternativa.

⁹ La combinación ABC/3TC/DTG en comprimido único está aprobada a partir de 40 kg. ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. DTG está contraindicado en las mujeres que quieran quedarse embarazadas. Se debe excluir el embarazo en mujeres en edad fértil antes de comenzar DTG. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que estén tomando DTG que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento. Si se confirma el embarazo en el primer trimestre mientras una mujer está tomando DTG, se recomienda cambiar a un tratamiento alternativo a menos que no haya una alternativa adecuada.

¹⁰ La combinación TAF/FTC/EVGc está aprobada a partir de 35 kg. Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI. Interacciones con anticonceptivos orales.

¹¹ Es imprescindible evaluar posibles interacciones.

¹² RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas, en pacientes con más de 40 kg.

Tabla 4. 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 INI
2 ITIAN + 1 IP/r	2 ITIAN + 1 INI 2 ITIAN + 1 IP/r distinto 1 INI + 1 IP/r distinto $\pm$ 1 ITINN $\pm$ 1 ITIAN(s)
2 ITIAN+ INI	2 ITIAN+1 IP/r DTG (si no se ha usado previamente)+ 1IP/r $\pm$ 1 ó 2 ITIAN
TAR que incluye ITIAN, ITINN y IP/r	1 INI + 2 ITIAN (sí ITIANs son plenamente activos) 1 INI + 1 ITINN $\pm$ IP/r (si ITIANs no son plenamente activos) 1 INI $\pm$ 1 IP/r $\pm$ (ETVó RPV) $\pm$ ITIANs (sí mínima actividad de ITIANs). Considerar añadir T20 y/o MVC si fuese necesario fármacos con actividad.

Tabla 5. Interacciones medicamentosas más significativas de los FAR más utilizados en pediatría.

Fármaco	Contraindicaciones ¹	Otras interacciones ²
ITIAN		
ZDV		AVQ-PRG, doxorubicina , ganciclovir, metadona, ribavirina, valganciclovir
3TC	FTC	Foscarnet
FTC	3TC	
ABC		
TDF	Adefovir	ATV, DRV/r, ganciclovir, LPV/r, valganciclovir, nefrotóxicos
TAF	Adefovir, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan, rifampicina, rifabutina, rifapentina	
IP	amiodarona, cisaprida, derivados de ergotamina, flecainida , hierba de S. Juan, lovastatina, midazolam VO , pimozida, rifampicina (evitar rifapentina), simvastatina, salmeterol, sildenafilo, triazolam	anticonceptivos hormonales, antidepresivos tricíclicos, benzodiacepinas, beta-bloqueantes , budesonida, Ca antagonistas, carbamazepina, ciclosporina, claritromicina, colchicina, dexametasona, diltiazem, digoxina , , fenitoína, fenobarbital, fluticasona, (inhibidores de la HMG CoA reductasa (pitavastatina y pravastatina son los que menos interacciones presentan), itraconazol, metadona, metilprednisolona, oxcarbazepina , oxicodona, posaconazol , prednisona, rifabutina, salmeterol, sildenafilo, sirolimus, tacrolimus, trazodona, voriconazol, warfarina
ATV ±RTV	ETR, NVP	Antiácidos, AVQ-PRG, EFV, IBP, IH2, lamotrigina , TDF, valproato (ATZ/r)
DRV/r		ART-LMF, lamotrigina , paroxetina, pravastatina, sertralina, TDF, valproato
DRV/c	Bosentan, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, LPV/r, EFV, ETR, NVP	ART-LMF, tramadol
LPV/r		ART-LMF, AVQ-PRG, bupropion, EFV, lamotrigina, TDF, valproate
ITINN	Hierba de S. Juan	ART-LMF, ciclosporina, claritromicina, dexametasona, estatinas (atorvastatina, lovastatina, simvastatina, excepto con RPV) , rifabutina, sirolimus, tacrolimus, warfarina
EFV	ATV (sin RTV), cisaprida, derivados ergotamina, ETR, midazolam VO, NVP, pimozida, triazolam	Alprazolam , ATV, anticonceptivos hormonales, AVQ-PRG, Ca antagonistas, carbamazepina, diltiazem, DTG, DRV/r, fenitoína, fenobarbital, fluvastatina , itraconazol , ketoconazol , lamotrigina , LPV/r, metadona, midazolam IV, pravastatina, posaconazol, rifampicina, sertralina, voriconazol , verapamilo
ETR	ATV, carbamazepina, EFV, fenitoína, fenobarbital, IP no potenciados, NVP, rifampicina, rifapentina	Alprazolam , Atorvastatina, diazepam, fluconazol, DTG, fluvastatina, itraconazol , sildenafilo, voriconazol
NVP	ATV, DTG, EFV, ETR, ketoconazol, rifapentina	Alprazolam , atorvastatina , Ca antagonistas, carbamazepina, diltiazem, fenitoína, fenobarbital, fluconazol, itraconazol , LPV/r, metadona, verapamilo, voriconazol, rifampicina.
RPV	carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, IBP, oxcarbazepina, rifampicina, rifapentina	Antiácidos, IH2

INI		Antiácidos y otros productos con Mg, Zn, Ca, Fe, Al (incluye multivitamínicos y minerales).
DTG	NVP, Hierba de San Juan	Carbamazepina, EFV, fenobarbital, fenitoína, metmorfina, oxcarbazepina, rifampicina, rifapentina
RAL		Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, Rifampicina
EVG/c	Carbamazepina, derivados de ergotamina, fenitoína, fenobarbital, Hierba de San Juan,lovastatina, midazolam VO, pimozida, rifabutina, rifampicina,rifapentina, salmeterol, simvastatina, triazolam	Antiarrítmicos, anticonceptivos orales, antifúngicos azoles, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores serotonina (menos sertralina), budesonida, betabloquantes, Ca antagonistas, dexametasona, diazepam, etosuximida, fluticasona, midazolam IV, oxcarbazepina, prednisona, warfarina

¹ Fármacos contraindicados.

² Precaución: consultar guías terapéuticas o ficha técnica.

Abreviaturas: ART-LMF: artemeter-lumefantrina; AVQ-PRG: atovuacuna proguanil; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IH2: inhibidores de receptores H2.

Tabla 6. Posibilidades de combinación de FAR según interacciones entre ellos

Libres	Con ajuste	Normalmente contraindicadas
– DRV/r – ETR¹ – DRV/r – NVP – LPV/r – ETR – ATV o DRV/r o DRV/c o LPV/r con RPV – ZDV, 3TC, FTC, ABC, TDF entre sí² – ATV o DRV/r o DRV/c o LPV/r con DTG o RAL – RAL con EFV o ETR³ – RAL – NVP⁴ – RAL - RPV	– DRV/r - EFV⁵ – LPV/r con EFV o NVP⁶ – DTG - ETR⁷ – DTG con EFV o NVP⁸ – ATV o DRV/r o LPV/r con TDF⁹	– ATV con EFV o TDF¹⁰ – ATV con NVP o ETR – 3TC – FTC – TDF – TAF – 2 ITINN juntos – DRV/c con EFV, ETR o NVP – EVG/c con EFV, ETR, NVP.

¹ Monitorizar respuesta: pueden bajar los niveles de los fármacos.

² Excepto 3TC-FTC.

³ Posible disminución niveles de RAL.

⁴ Aunque sin datos farmacocinéticos.

⁵ Monitorizar estrechamente. Considerar niveles.

⁶ Aumentar dosis de LPV/r un 25% (33% si solución).

⁷ Sólo si se combina con ATV/r, DRV/r o LPV/r.

⁸ Evitar si se sospechan resistencias a inhibidores de la integrasa.

⁹ Monitorizar toxicidad.

¹⁰ Utilizar siempre con ATV/r.

Tabla 7. Coste de los FAR comercializados en España y aprobados en niños hasta los 12 años.

Familia AR	AR	Medicamento	Coste/mg (PVL+4% IVA - Dto oficial)	Pauta posológica	Coste/día* (PVL+4% IVA - Dto oficial)
ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg QD	0,18 €/kg
	ddl	2 g polvo sol oral	0,011	100 mg/m2 BID (3-8 meses) 240 mg/m2 QD (>8 meses)	2,19 €/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	0,096	1 mg/kg BID	0,19 €/kg
	3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	5 mg/kg BID (>3 meses)	0,07€/kg
	AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,004	360-480 mg/m2	1,55 €/m2/ 2,07 €/m2
ITINN	NVP	NVP 10mg/ml sol oral 240ml	0,005	150 mg/m2 BID	1,58 €/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)	8,75 €/m2- 6,71 €/m2
ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg/día	0,18 €/kg
	ddl	2 g polvo sol oral	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	0,096	1 mg/kg BID	0,19 €/kg
	3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	5 mg/kg BID (>3 meses)	0,07 €/kg
	TDF	TDF 33mg/g gránulos 60g	0,038	8 mg/kg QD	0,30 €/kg
	AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,004	9 mg/kg BID (9-30kg)	0,08 €/kg
ITINN	NVP	NVP 10mg/ml sol oral 240ml	0,005	150mg/m2 BID	1,58 €/m2
IP	LPV/r	LPV/r 80/20 mg/ml sol oral 60 ml	0,015	230/57,5 mg/m2 BID	6,71 €/m2
	LPV/r	LPV/r 100 mg comp	0,016	200/50mg BID (15-25kg o 0,5-0,9 m2)	6,41 €/día
InInt	RAL	RAL 25mg comp masticables	0,028	75mg BID (11-14 kg)	4,15 €/día
		RAL 100mg comp masticables		100mg BID (14-20 kg)	5,53 €/día
ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg QD	0,18 €/kg
	ddl	2 g polvo sol oral	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	0,096	1 mg/kg BID	0,19 €/kg
	3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	10 mg/kg QD	0,07 €/kg
	TDF	TDF 33mg/g gránulos 60g	0,038	8 mg/kg QD	0,30 €/kg
	AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,004	360-480 mg/m2	1,55 €/m2/ 2,07 €/m2
ITINN	NVP	NVP 10mg/ml sol oral 240ml	0,005	150mg/m2 BID	1,57 €/m2
	NVP	NVP 100 mg comp liberación prolongada		200-300mg QD	1,06-1,59 €/día
	EFV	EFV 50mg comp	0,008	200mg QD (13-15kg) 250mg QD (15-20kg) 300mg QD (20-25kg)	1,70 €/día 2,12 €/día 2,54 €/día
		EFV 100mg comp EFV 200mg comp		350mg QD (25-32,5kg)	2,97 €/día
IP	LPV/r	LPV/r 100mg comp	0,016	300/75 mg BID (25-35kg)	9,62 €/día
	DRV/r	DRV 100mg/ml sol oral 200ml	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)	6,85-12,84€/día
InInt	RAL	RAL 25mg comp masticables	0,028	150mg BID (20-28 kg)	8,30 €/día
		RAL 100mg comp masticables		200mg BID (28-40 kg)	11,06 €/día

* Coste calculado en base al precio de venta del laboratorio (P.V.L notificado) 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 2018. 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 FAR 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
6-12 años	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg QD	0,19 €/kg
		ddl	ddl 200mg cáp	0,012	240 mg/m2 QD	2,88 €/m2
			ddl 250mg cáp			
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019	6 mg/kg QD	0,12 €/kg
		d4T	d4T 1mg/ml sol oral 200ml	0,096	1 mg/kg BID	0,18 €/kg
			d4T 30mg cáp	0,073	30mg BID (30-59 kg)	4,46 €/día
			d4T 40mg cáp	0,056	40 mg BID (>60kg)	4,61 €/día
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	10 mg/kg QD	0,07 €/kg
			3TC 150mg cáp			
		TDF	TDF 123 mg comp	0,038	8 mg/kg QD	0,30 €/kg
			TDF 163 mg comp			
			TDF 204 mg comp			
			TDF 245 mg comp			
	AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,004	9 mg/kg BID (9-30kg)	1,55 €/m2/ 2,07 €/m2	
		AZT 250mg cáp	0,002	250 BID (> 30kg)	1 €/día	
	ITINN	NVP	NVP 200mg comp	0,005	200mg BID 300-400mg QD	1,5-2 €/día
			NVP 100mg comp liberación prolongada			
			NVP 400mg comp liberación prolongada			
		EFV	EFV 200mg comp	0,008	400mg QD (32,5-40kg)	3,2 €/día
			EFV 600mg comp		600mg QD (>40kg)	4,8 €/día
		ETV	ETV 200mg comp	0,034	100mg BID (16-20 kg)	6,80 €/día
	125mg BID (20-25kg)				8,5 €/día	
	150mg BID (25-30 kg) 200mg BID (>30kg)				10,2 €/día 13,6 €/día	
	IP	LPV/r	LPV/r 100 mg comp	0,016	300/75 mg BID (25-35kg)	9,62 €/día
			LPV/r 200 mg comp		400/100mg BID (>35kg)	12,83 €/día
		ATV/r	ATV 200mg cáp	0,031	200mg/100mg ritonavir QD (15-35kg)	6,54 €/día
			ATV 300mg cáp	0,042	300mg/100mg ritonavir QD (>35kg)	13,1 €/día
		DRV/r	DRV 100mg/ml sol oral 200ml	0,017	380mg/50mg ritonavir BID (15-30kg)	13,52 €/día
			DRV 400mg comp		460mg/60mg ritonavir BID (30-40kg)	16,38€/día
			DRV 600mg comp		600mg/100mg ritonavir BID (> 40kg)	21,79 €/día
		FPV	FPV 50mg/ml susp oral 225 ml	0,007	18mg/kg+3mg/kg ritonavir BID (25-32kg)	0,27 €/kg
	FPV 700mg comp		18mg/kg+100mg ritonavir BID (33-38kg)		10,99/día	
			700mg/100mg ritonavir BID (> 38kg)			
	InInt	RAL	RAL 100mg comp masticables	0,028	200mg BID (28-40 kg) 300mg BID (>40 kg)	11,50 €/día 17,25 €/día
			RAL 400mg comp		400 mg BID (>25kg)	23 €/día
		DTG	DTG 10mg comp	0,383	20 mg QD (15-19Kg)	7,66 €
DTG 25mg comp			25 mg QD (20-29Kg)		9,57 €	
			35 mg QD (30-39Kg)		13,40 €	
IF	T-20	T-20 90mg vial	0,282	2mg/kg aprox BID (11-42,6kg) 90mg BID (> 42,6kg)	1,13 €/kg 50,84 €/día	

* Coste calculado en base al precio de venta del laboratorio (P.V.L notificado) 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 2018. 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. Coste de los FAR comercializados en España y aprobados en adolescentes (12 – 18 años)

Familia AR	AR	Medicamento	Coste/unidad (coste/comp)	Pauta posológica	Coste/día* (PVL+4% IVA - Dto oficial)
ITIAN	ABC	ABC 300mg comp	3,619	600mg QD	7,26 €
	ddl	ddl 250mg cáp	3,094	250mg QD (< 60kg)	3,09 €
		ddl 400mg cáp	4,950	400mg QD (> 60kg)	4,95 €
	FTC	FTC 200mg cáp	4,725	200mg QD	4,73 €
	d4T	d4T 30mg cáp	2,181	30mg BID (< 60kg)	4,36 €
		d4T 40mg cáp	2,254	40mg BID (> 60kg)	4,50 €
	3TC	3TC 300mg comp	2,012	300mg QD	2,01 €
	TDF	TDF 245mg comp	5,555	245mg QD	5,55 €
	AZT	AZT 250mg cáp	0,542	250 BID	1,08 €
	ABC+3TC	ABC/3TC 600mg/300mg comp	5,648	600mg/300mg QD	5,64 €
	AZT+3TC	AZT/3TC 300mg/150mg comp	1,658	300mg/150mg BID	3,31 €
	FTC+TDF	FTC/TDF 200mg/245mg comp	6,009	200mg/245mg QD	6,01 €
ITINN	NVP	NVP 200mg comp	1,049	200mg BID	2,1 €
		NVP 400mg comp liberación prolongada	2,098	400mg QD	2,1 €
	EFV	EFV 600mg comp	5,099	600mg QD	5,10 €
	FTC+TDF+EFV	FTC/TDF/EFV 200mg/245mg/600mg comp	8,725	200mg/245mg/600mg QD	8,72 €
	ETV	ETV 200 mg comp	6,734	200mg BID	13,46 €
	TAF+FTC+RPV	TAF+FTC+RPV 25mg/200mg/25mg comp	22,383	1 comp QD	22,38 €
IP	ATV/r	ATV 300mg cáp	12,223	300mg/100mg ritonavir QD	12,65 €
	LPV/r	LPV/r 200mg comp	3,207	400mg BID	12,83 €
	DRV/r	DRV 800mg comp	13,699	800mg/100mg ritonavir QD	14,13 €
		DRV 600mg comp	10,274	600mg/100mg ritonavir BID	21,4 €
	FPV/r	FPV 700mg comp	5,081	700mg/100mg ritonavir BID	11,02 €
	TAF+FTC+DRV/c	TAF+FTC+DRV/c 10mg/200mg/800mg/150 mg comp	28,296	1 comp QD	22,60 €
InInt	RAL	RAL 400mg comp	11,063	400mg BID	22,13 €
		RAL 600mg comp	11,063	1200mg QD (>40kg)	23,13 €
	DTG	DTG 50mg comp	18,438	50mg QD	18,44 €
	EVG	TDF/FTC/EVG/c 245mg/200mg/150mg/150 mg comp	31,425	1 comp QD (>35kg)	31,40 €
		TAF/FTC/EVG/c 10mg/200mg/150mg/150 mg comp	31,425	1 comp QD (>35kg)	31,40 €
IF	T-20	T-20 90mg vial	24,457	90mg BID	48,91 €

* Coste calculado en base al precio de venta del laboratorio (P.V.L notificado) 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 2018. En caso de existir distintos medicamentos comercializados con el mismo principio activo y dosis, se ha tomado como referencia aquel de menor precio.