

Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

(Enero 2022)

Panel de expertos de la Sociedad Española de
Infectología Pediátrica (SEIP) y de la División
de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y
Tuberculosis (DCVIHT)

Comité de Redacción

Coordinadores:

Rosa Polo	División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Madrid
Luis Manuel Prieto	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Sara Guillén	Hospital de Getafe, Getafe

Revisores:

Claudia Fortuny	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
María José Mellado	Hospital La Paz, Madrid
María Luisa Navarro	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
José Tomás Ramos	Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Redactores:

Arancha Berzosa	Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Jose Antonio Couceiro	Hospital de Pontevedra, Pontevedra
Cristina Epalza	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Luis Escosa	Hospital La Paz, Madrid
María Espiau	Hospital Vall'd Hebron, Barcelona
Cristina Esteva	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
Beatriz Jiménez	Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
Ana Menasalvas	Hospital Virgen Arrixaca, Murcia
David Moreno	Hospital Regional de Málaga, 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
Ton Noguera	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
Lola Falcón	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Pablo Rojo	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Beatriz Ruiz	Hospital Reina Sofía, Córdoba
Talía Sainz	Hospital La Paz, Madrid
Javier Sánchez	Hospital de Getafe, Getafe
Pere Soler	Hospital Vall'd Hebron, Barcelona

Índice

Listado de abreviaturas

1. Introducción

- 1.1. Justificación, objetivos y alcance
- 1.2. Metodología

2. Evaluación clínica y de laboratorio para guiar el TAR

- 2.1. Evaluación clínica
- 2.2. Evaluación de laboratorio y otros estudios
 - 2.2.1. Pruebas basales
 - 2.2.2. Linfocitos CD4+
 - 2.2.3. Carga viral plasmática
 - 2.2.4. Resistencia del VIH frente a los fármacos antirretrovirales
 - 2.2.5. Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales
 - 2.2.6. Determinación del alelo HLA-B*5701
 - 2.2.7. Determinación del tropismo del VIH
- 2.3. Control y seguimiento

3. Tratamiento antirretroviral de inicio

- 3.1. Uso racional del TAR en niños
- 3.2. Cuándo iniciar el TAR
- 3.3. Qué combinación de TAR debe utilizarse
 - 3.3.1. Elección de INI, ITINN o IP
 - 3.3.2. ITIAN
 - 3.3.3. ITINN
 - 3.3.4. Inhibidores de la proteasa potenciados
 - 3.3.5. Inhibidores de la integrasa

4. Cambio del TAR en pacientes con replicación viral suprimida

- 4.1. Objetivos del cambio de un régimen de TAR eficaz
- 4.2. Cuándo se debe cambiar un régimen de TAR eficaz
- 4.3. Consideraciones virológicas
- 4.4. Cambio de FAR de la misma clase
 - 4.4.1. ITIAN
 - 4.4.2. ITINN
 - 4.4.3. IP
 - 4.4.4. INI
- 4.5. Cambio de FAR de distinta clase
 - 4.5.1. De IP a ITINN
 - 4.5.2. De IP a inhibidor de integrasa
 - 4.5.3. De ITINN a inhibidor de integrasa

- 4.6. Otras estrategias de simplificación
- 4.7. Seguimiento posterior a un cambio de régimen de TAR eficaz

5. Fracaso del tratamiento antirretroviral

- 5.1. Definiciones
- 5.2. Incidencia y factores determinantes del fracaso virológico
- 5.3. Objetivos del TAR tras el fracaso virológico
- 5.4. Estrategias para mejorar el éxito de los TAR de rescate
- 5.5. Escenarios clínicos de fracaso virológico
 - 5.5.1. Fracaso virológico precoz
 - 5.5.2. Fracaso virológico avanzado
 - 5.5.3. Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas
 - 5.5.4. Estrategia terapéutica en el niño con fracado virológico

6. Factores que condicionan el éxito del tratamiento antirretroviral

- 6.1. Adherencia
- 6.2. Tolerabilidad y efectos adversos del TAR
 - 6.2.1. Toxicidad precoz
 - 6.2.2. Toxicidad crónica
- 6.3. Interacciones farmacológicas

7. Situaciones especiales

- 7.1. Infección aguda por VIH
- 7.2. Infección por VIH-2
- 7.3. Comorbilidades
 - 7.3.1. TAR de inicio en pacientes con infecciones oportunistas no-TB
 - 7.3.2. TAR y tuberculosis
 - 7.3.3. Hepatopatías (VHB, VHC, cirrosis hepática)

8. Coste comparativo de las diferentes combinaciones de antirretrovirales

Fichas de medicación antirretroviral de uso en Pediatría

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

EMA: *European Medicines Agency*

ENF: Enfuvirtida

ETR: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FAR: Fármacos antirretrovirales

FDA: *Food and Drug Administration*

FTC: Emtricitabina

FV: Fracaso virológico

IAVIH: Infección aguda por VIH

IDV: Indinavir

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
TAR: Tratamiento antirretroviral
TPV: Tipranavir
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.

Aún con un importante retraso en el desarrollo del tratamiento antirretroviral (TAR) en el niño y adolescente, cada vez existen mayores evidencias científicas, que orientan a unos principios generales de TAR en nuestro medio. Los datos basados en ensayos clínicos en niños son escasos, por lo que la mayor parte de las recomendaciones de las presentes guías se basan en información procedente de estudios de cohorte, datos de adultos y opinión de expertos. El TAR evoluciona de forma muy rápida exigiendo a los profesionales la realización de revisiones continuas de todos los aspectos relacionados con las recomendaciones sobre el mismo. En el caso de los niños, la historia natural de la enfermedad, la respuesta inmunológica y virológica, la evolución, la farmacocinética de los fármacos antirretrovirales (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 el VIH. Desde que se editaron las primeras “Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en niños”, se ha trabajado conjuntamente con las diferentes sociedades científicas pediátricas y con el Plan Nacional sobre el sida, ahora DCVIHT, con el objeto de actualizar estas recomendaciones y con el compromiso de revisarlas con periodicidad, publicándolas en las páginas web de las entidades participantes¹⁻⁵.

El objetivo de este documento, es dar a conocer a los profesionales que tratan a niños con el VIH y a la comunidad científica una revisión sistemática de la evidencia actual disponible respecto al TAR en el niño con el VIH en nuestro medio. Una información actualizada más detallada está disponible en las guías europeas o de EEUU^{1,2}, incluyendo una guía específica para niños en países vías de desarrollo⁶. Con ello se pretende que se puedan ajustar las bases de actuación terapéuticas de un modo individualizado. Para todos aquellos aspectos, tanto de tratamiento como de prevención que sean 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 con el VIH es fundamental para realizar un tratamiento óptimo de la madre, de su descendencia y prevenir la transmisión vertical del VIH. Todas las mujeres embarazadas con el VIH, 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 y sus recién nacidos y en los lactantes, los niños y los adolescentes con el VIH, 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 con el VIH, 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.

5. Todos los FAR aprobados para el tratamiento del VIH pueden ser administrados en niños, cuando sea preciso, independientemente de las indicaciones de la ficha técnica, teniendo en cuenta la información existente de farmacocinética de los preparados disponibles, su seguridad y eficacia.

6. La atención de los niños con el VIH y de sus familias precisa de un equipo multidisciplinar compuesto por especialistas en medicina, enfermería, trabajo social, psicología, farmacia y 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 con el VIH. Por lo tanto, los centros asistenciales deberán disponer de estas pruebas.

8. La adherencia al TAR desempeña un papel primordial en el grado y duración de la respuesta antiviral. A la hora de prescribir un régimen antirretroviral en un niño o adolescente con el VIH, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores, que influyen en el cumplimiento:

- La disponibilidad y palatabilidad agradable de las formulaciones pediátricas.

- La interferencia del TAR sobre la vida del niño (número de tomas de los fármacos, horario, interacción con otras medicaciones concomitantes, relación con las tomas de alimentos).

- La capacidad del niño y/o de su familia para administrar correctamente tratamientos complejos y la disponibilidad de recursos que puedan facilitar el cumplimiento.

- Las posibles interacciones farmacológicas.

9. En la elección de la combinación de antirretrovirales se deben considerar los factores asociados a una limitación de las opciones terapéuticas futuras, incluyendo la posibilidad de desarrollar resistencia. Los estudios de resistencia son útiles tanto para guiar el TAR inicial como en el cambio tras fracaso, pero requiere de la interpretación de los resultados por un experto en resistencias.

10. En los niños con el VIH, es necesario monitorizar el desarrollo tanto somático como neuropsicológico, cuya alteración puede formar parte de manifestaciones específicas de la infección por el VIH. El soporte nutricional de los niños mejora la función inmunológica, la calidad de vida y la actividad biológica de los FAR.

11. El TAR en niños se basa en la combinación habitual de al menos tres fármacos.

12. La toxicidad de los FAR a corto, medio y largo plazo es un factor limitante que ha de ser especialmente tenido en cuenta en los niños y adolescentes con el VIH en TAR.

13. Hay diversas pautas de TAR que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de factores como tolerabilidad y seguridad, posología, adherencia, tratamientos previos, resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y coste, así como las preferencias del médico o paciente.

14. En todos los niños con el VIH menores de un año de edad se recomienda el inicio inmediato de TAR independientemente de su situación clínica, inmunológica y virológica. En niños mayores de 1 año se recomiendan iniciar el TAR lo antes posible tras el diagnóstico de la infección^{1,2}.

1.2 Metodología.

Debido a la complejidad creciente en el tratamiento del VIH pediátrico, 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 cinco años, así como aquellos más antiguos que por su relevancia sean imprescindibles consultar. Se analizaron tanto resultados de ensayos clínicos finalizados, como estudios de metanálisis, guías pediátricas de tratamiento del VIH en la red, revisiones de series pediátricas y estudios de cohortes. Se utilizaron las bases de datos: Medscape Medline Search, Entrez-Pub-Med, Grateful Med V26.3, Med Web Plus Subjects, empleado palabras de búsqueda (español e inglés): niños, adolescentes, VIH, sida, antirretrovirales, guías, CD4, carga viral. La fecha de búsqueda ha sido hasta septiembre de 2021. Con esta recopilación el redactor realiza su capítulo y somete sus aportaciones a los consultores consensuando las aportaciones. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento. El documento se consensua en una reunión (presencial o audioconferencia) de todo el panel. Si con posterioridad se publicará alguna información considerada por los miembros del panel como relevante, se incluiría. Tras ello, el documento se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales, los pacientes o los que estén interesados puedan sugerir cambios o matices que el Panel a posteriori, puede aceptar o no.

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

En esta nueva actualización, todos los nuevos cambios respecto al documento anterior se marcan en amarillo.

Referencias

- 1 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acceso septiembre 2021.
- 2 PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. PENTA steering committee. HIV Med 2018;19: e1-e42.
- 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). www.mssi.es. Acceso septiembre 2021.
- 6 WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Acceso septiembre 2021.
- 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 infección por el VIH tiene características especiales en la edad pediátrica; la mayoría de niños se infectan por transmisión vertical (durante el embarazo o en el parto), por lo que el VIH incide en etapas precoces de su desarrollo y diferenciación celular. Sin tratamiento, la progresión a sida es más rápida y la mortalidad elevada, sólo un 3% de los pacientes son asintomáticos o no progresores¹. La historia natural de la infección en este grupo de edad, requiere que se inicie precozmente el TAR, con el inconveniente de que la disponibilidad de fármacos en lactantes es limitada²⁻³. Una vez iniciado el TAR es preciso un seguimiento exhaustivo de los pacientes, que debe incluir tanto el control de la respuesta al TAR y sus potenciales efectos secundarios, como la monitorización de su crecimiento y su desarrollo neurológico⁴⁻⁵.

La evaluación clínica es fundamental para determinar el estadio de la infección por el VIH en el que se encuentra el paciente, pues la urgencia de la indicación del TAR en mayores de un año se basa en parte en la misma. La evaluación clínica incluye:

- **Historia clínica** del paciente. Debe recoger los antecedentes familiares (en especial los relacionados con la gestación, parto y exposición prenatal y/o perinatal a otras infecciones maternas y a fármacos antirretrovirales) y

personales del paciente (edad gestacional, peso, patología, infecciones, desarrollo neurológico, tratamientos previos, lugar de nacimiento, otras patologías, medicamentos o terapias complementarias que toma, vacunas recibidas, consumo de tóxicos, en mujeres inicio de la menstruación y regularidad de ciclos menstruales), además de las manifestaciones y/o enfermedades asociadas a la infección VIH (**Tabla 1**) y/o al tratamiento. Se recomienda también constatar las características sociofamiliares, nivel educacional de los cuidadores y del paciente (escolarización y rendimiento escolar), medios socioeconómicos para garantizar los desplazamientos y salud mental del paciente y su entorno.

- **Exploración clínica.** Incluirá peso, talla, perímetro craneal (<3 años), índice de masa corporal y estadio de desarrollo puberal o maduración sexual. En el examen clínico se realizará una exploración detallada y sistemática del paciente, para evaluar tanto manifestaciones asociadas al VIH: adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones en piel, afectación de sistema nervioso central (SNC), pulmón, otorrinolaringología (ORL) u otros órganos (**Tabla 1**), como aquellas secundarias a toxicidad del tratamiento. En adolescentes sexualmente activos se incluirá una evaluación ginecológica (mujeres) y anogenital en mujeres y varones.

Actualmente la clasificación de los pacientes con el VIH viene determinada por su situación inmunológica⁶, a diferencia de la clasificación anterior que tenía además en cuenta las manifestaciones clínicas, y clasificaba a los pacientes en Asintomáticos, Sintomatología leve (Estadio A), Sintomatología moderada (Estadio B) y SIDA (Estadio C). En la **Tabla 1** se recogen las manifestaciones asociadas al VIH en el paciente pediátrico.

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. En este caso se notifica el estadio como T1, T2, T3 o T4⁷.

Tabla 1. Clasificación clínica de la infección por VIH

Síntomas Relacionados con el VIH Leves
Niños con ≥ 2 de las siguientes alteraciones, y sin ninguna categoría definitoria de síntomas moderados:
<ul style="list-style-type: none"> • 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 el VIH Moderados
<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Leiomiosarcoma • Neumonía intersticial linfoide o complejo hiperplasia pulmonar linfoide • 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 por el VIH
<ul style="list-style-type: none"> • 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
• <i>Mycobacterium avium complex</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> , diseminada o extrapulmonar
• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de cualquier localización, pulmonar, diseminada o extrapulmonar
• <i>Mycobacterium</i> , otras especies o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
• Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
• Neumonía recurrente ^b
• Leucoencefalopatía multifocal progresiva
• Sepsis recurrente por <i>Salmonella</i>
• Toxoplasmosis cerebral, de comienzo >1 mes
• Síndrome emancipación atribuido al VIH

^a Solo en niños <6 años.

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

2.2 Evaluación de laboratorio

2.2.1. Pruebas basales

Con el fin de poder determinar la situación clínica del paciente, es preciso disponer de evaluación analítica que incluya:

- Hemograma completo con morfología eritrocitaria, y estudio de hemoglobinas en pacientes procedentes de áreas endémicas de hemoglobinopatía S.
- Bioquímica: función hepática, función renal, perfil lípido completo. Parámetros nutricionales: albumina, proteínas totales, vitamina D3, calcio, fosforo. Bioquímica básica de orina con microalbuminuria.
- Estudio inmunidad: inmunoglobulinas totales (IgG, IgA e IgM), subpoblaciones linfocitarias (ver apartado 2.2.2) y HLAB*5701 (ver apartado 2.2.6).
- Estudios microbiológicos. Además de la carga viral y genotipado, serología de virus hepatotropos (VHB, VHC, VHA), Mantoux/IGRA, virus herpes (CMV, VVZ, EBV), serologías toxoplasma, lues y en adolescente realizar cribado de infecciones de transmisión sexual si factores de riesgo.
- Radiografía de tórax.
- Otras pruebas basales dependerán de la situación clínica del paciente, del recuento de linfocitos CD4 y de los hallazgos de la exploración clínica. En

situaciones de enfermedad avanzada estaría indicado realizar un fondo de ojo. Otras pruebas a considerar, incluyen densitometría ósea, ecocardiograma, función pulmonar, RMN cerebral y estudio neuropsicológico/neurocognitivo basal.

El control analítico inicial permitirá completar la información obtenida tras historiar al paciente y explorarlo, definiendo su situación frente a la infección por el VIH, según las manifestaciones leves, moderadas y graves o diagnósticas de sida, que se recogen en la **Tabla 1**.

Esta información permitirá además revisar posibles alteraciones relacionadas (anemia, leucopenia, trombopenia, hiperglucemia, niveles de transaminasas, creatinina e hipoalbuminemia), evaluar el riesgo individual de IO y contribuir a decidir la urgencia de inicio del TAR⁴.

2.2.2. Linfocitos T CD4+

El recuento y los valores porcentuales de linfocitos T CD4+ en recién nacidos sanos son muy superiores a los valores observados en adultos, y disminuyen progresivamente hasta la edad de 5 años, en la que los niños alcanzan valores de linfocitos T CD4+ similares a los del adulto.

En los pacientes pediátricos con el VIH, al igual que los adultos, el recuento y porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye a medida que progresa la infección, y aquellos con bajo recuento o porcentaje de linfocitos T CD4+ tienen peor pronóstico que aquellos con valores más altos⁸⁻¹⁰. No obstante en niños, tanto el recuento absoluto como el porcentaje de linfocitos T CD4+ no tiene valor predictivo pronóstico de la infección en el primer año de vida, y es inferior a partir de esta edad comparado con el adulto. Actualmente se considera que el número absoluto de linfocitos T CD4+ es la medida de elección, frente al porcentaje, para observar y estimar el riesgo de progresión de la enfermedad y de infecciones oportunistas (IO)^{4,5}. El porcentaje de linfocitos T CD4+ se considera una medida alternativa, sólo hasta los 5 años de edad¹⁰.

Aunque se recomienda que los niños de todas las edades y adultos reciban TAR independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ y estadio clínico, existen perfiles de riesgo asociados al recuento de linfocitos T CD4+ que determinan tanto el grado de urgencia de la intervención terapéutica como el inicio del TAR y la indicación de instaurar profilaxis para prevenir la aparición de IO^{4,5,8-12}. Sin embargo es importante tener en cuenta que tanto el recuento absoluto como el porcentaje de linfocitos T CD4+ pueden verse modificados por motivos no relacionados con la infección por el VIH, tales como

enfermedades intercurrentes, vacunación, e incluso el ejercicio; todas ellas pueden disminuir de forma transitoria el recuento y/o porcentaje de linfocitos T CD4+ ⁴.

El recuento y porcentaje de linfocitos T CD4+ debe determinarse cuando el paciente esté clínicamente estable. Todas las decisiones clínicas, especialmente las relacionadas con el TAR, que se basen en el recuento o porcentaje de linfocitos T CD4+, se deben realizar una vez confirmado el cambio que lo justifica^{4,5}, junto con la determinación de una CVP, con un mínimo de 1 semana entre las mediciones^{4,5}.

El cociente CD4/CD8 puede ser un buen marcador en niños y adolescentes para evaluar la inmunoactivación, incluso en aquellos con supresión virológica prologada^{13,14}.

En la evaluación del paciente con el VIH, es fundamental conocer el recuento y/o porcentaje de linfocitos T CD4+. De hecho la última revisión de los 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 T CD4+. 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 T CD4+ se clasifica como estadio desconocido. Si se refieren IO definitorias de estadio 3 (**Tabla 1**), se clasificará como tal, aunque no se conozcan las cifras de linfocitos T CD4+ ⁷ o este sea superior al

indicado en la tabla.

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 T CD4+ hasta los 5 años de edad⁷.

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

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.

^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 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.

2.2.3. Carga viral plasmática (CVP)

Cabe recordar que el diagnóstico de la infección por el VIH, en menores de 18 meses hijos de madres infectadas requiere de la identificación de ADN o ARN VIH, dado que la transferencia pasiva de anticuerpos durante la gestación impide considerar la serología como un método diagnóstico en esta edad.

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

La carga viral es el marcador de replicación viral; deberá utilizarse la técnica disponible con mayor sensibilidad y con límite de detección más bajo. No es útil, a diferencia de la infección en el adulto con infección aguda, como marcador de progresión, en el primer año de vida.

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 sangre¹⁵. 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 muestra¹⁶. Las CVP 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 plasma¹⁷. Para mejorar esta limitación, recientemente, se ha desarrollado una alternativa con una nueva tecnología (*plasma separation card* o PSC). La recogida y transporte de la muestra en PSC es una buena alternativa al plasma fresco, mejorando la cuantificación de la CVP respecto al DBS y permitiendo un mejor seguimiento de la misma en aquellos países con recursos limitados¹⁸⁻²⁰. En muestras con viremia baja en plasma, la CVP en DBS puede estar sobreestimada.

Recientemente, la OMS aprobó la utilización de técnicas *point-of-care* (POC) para cuantificar la CVP en países con recursos e infraestructuras limitadas y ayudar a mejorar la monitorización de la enfermedad por el VIH en niños y adultos²¹. La implementación de este tipo de técnicas ha permitido reducir el tiempo de la obtención del resultado siendo muy útil para el inicio y seguimiento del TAR. Estas técnicas podrían utilizarse en gestantes, ya que al permitir tener un resultado rápido podría ayudar a implementar las medidas de prevención de la transmisión vertical.

Hay diferentes métodos en el mercado para medir la CVP. Los valores de la CVP para una misma muestra pueden estar influenciados por la técnica de cuantificación²² y por la variabilidad genética del virus²³. Así, es posible encontrar diferencias, incluso mayores de 1 log₁₀, al medir un mismo espécimen por dos ensayos diferentes, sobre todo con ciertas variantes del VIH^{22,23}. Por otra parte, diferencias de hasta a 0.7 log₁₀ en niños menores de 2 años e inferiores a 0.5 log₁₀ en mayores de esta edad se deben considerar dentro de la variabilidad biológica del paciente.

Las CVP en los niños son significativamente más altas que en los adultos, debido a su inmadurez inmunológica, pudiendo requerir los niños más de 6 meses para alcanzar la supresión virológica (CVP < 50 copias/ml) tras el inicio del TAR eficaz. Este

hecho obliga a ser cautelosos en la interpretación de resultados en los primeros meses del tratamiento.

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 mismo^{24,25}.

2.2.4. Resistencia del VIH frente a los fármacos antirretrovirales (FAR)

La alta tasa de replicación del VIH favorece la selección de mutaciones en su genoma. Las variantes del VIH resistente 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 FAR 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 virus^{26,27} 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-1^{28,29}. Tanto las MR como los algoritmos para su interpretación se actualizan periódicamente³⁰, siendo el más usado el de la Universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu/>).

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante dos tipos de técnicas^{4,31}. 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^{4,32} y antes de iniciar el TAR si éste se difiere, por la posible transmisión de virus resistentes. También se recomienda en pacientes con fracaso virológico confirmado. Tanto las técnicas genotípicas como las 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^{4,31}. 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 TAR.

Hay menos estudios de monitorización de resistencias transmitidas (MRT, pacientes naïve) y adquiridas³⁰ (pacientes pretratados) en cohortes pediátricas que de adultos, y escasas revisiones en niños a nivel mundial³³. La prevalencia global de MRT en la Cohorte de niños y adolescentes con el VIH en Madrid, integrada en la Cohorte Nacional de pacientes pediátricos con infección VIH (CoRISPe), ha aumentado desde un 13.6% hasta un 26% en los últimos años^{34,35}. 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%)³⁶. En la cohorte VIH pediátrica de Madrid las infecciones por virus con triple resistencia a IP, ITIAN e ITINN fueron frecuentes entre 2000-2011³⁷, pero han disminuido de forma significativa en los últimos años. En esta misma cohorte, los adolescentes con el VIH en TAR transferidos desde Unidades Pediátricas a Unidades de Adultos presentaron significativamente más MR que los no transferidos (71,8% vs. 44%), principalmente a ITIAN (72,8% vs 31,1%) e IP (29,1% vs. 12%)³⁸ lo que justificaría el refuerzo de la monitorización de resistencias en jóvenes con el VIH después de la transición a la consulta de adultos. También se han identificado virus resistentes entre los nuevos diagnósticos del VIH entre adolescentes en España³⁹. Por último, estudios recientes muestran cómo los altos niveles de resistencia a los ARV podrían comprometer el control de la infección por el VIH en la población pediátrica y adolescente con el VIH que reciben TAR en países de recursos limitados⁴⁰.

2.2.5. 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)⁴¹, que permite mejorar la respuesta virológica⁴² 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 la edad, para mejorar su eficacia y/o disminuir toxicidad. Sin embargo, aún no se conocen bien esos rangos para cada FAR en niños y adolescentes⁴³⁻⁴⁵, ya que sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas se ven modificadas por los cambios fisiológicos propios de la infancia y adolescencia⁴⁴. Por ello, los pacientes pediátricos con el VIH tienen un riesgo alto de presentar concentraciones plasmáticas subóptimas de FAR. Los cambios fisiológicos asociados al embarazo, en las mujeres con el VIH en TAR, también puede afectar a las concentraciones de ARV, pudiendo conllevar un fracaso virológico, e incluso aumentar el riesgo de transmisión

vertical del VIH⁴⁶. También existe correlación entre la concentración de FAR en plasma y leche materna⁴⁷.

No todos los FAR pueden ser monitorizados. Así, la MTF se limita a ITINN, a IP, a antagonistas de CCR5, y a inhibidores de integrasa. No es un buen indicador de la actividad viral de los ITIAN, administrados como profármacos y con determinación compleja, aunque ya se han cuantificado niveles de emtricitabina y tenofovir alafenamida en niños VIH⁴⁸. La MTF es un aspecto importante de la atención del VIH durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre.

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 FAR⁴⁴. La técnica analítica más empleada en rutina clínica para la MTF es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *high performance liquid chromatography*).

2.2.6. Determinación del alelo HLA-B*5701

Antes de iniciar el TAR debe solicitarse, si se prescribe una pauta que incluya ABC, el haplotipo HLA-B*5701^{4,5}. Hasta un 2-8% de pacientes con el VIH de raza blanca tratados con ABC pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (RHS) al fármaco, comprometiendo su eficacia y aumentando el riesgo de complicaciones graves^{49,50}. Diferentes estudios han relacionado esta RHS con la presencia del alelo HLA-B*5701 del complejo mayor de histocompatibilidad humano clase I, B (HLA-B). La frecuencia de dicho alelo es mucho menor en la población africana (inferior al 1%)⁵¹.

El cribado de HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con ABC puede predecir qué pacientes están en riesgo de desarrollar una RHS y, por tanto, en quiénes se debe evitar su uso⁴⁹⁻⁵². Un resultado negativo del test no debe sustituir el juicio clínico ante la sospecha de hipersensibilidad.

Los portadores del alelo HLA-B*5701 tienen un riesgo aproximado de presentar una RHS al ABC del 50%⁴⁹.

2.2.7. Determinación del tropismo del VIH

El 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 que presentan una actividad anti-VIH específica y potente *in vitro*, habiendo demostrado su eficacia en pacientes infectados por VIH-1 y tropismo CCR5^{4,53}, 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 es necesaria previa al tratamiento con antagonistas de CCR5.

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 virus^{54,55}. Entre ellos, las técnicas de *next-generation sequencing* son útiles y son complementarias para la determinación del tropismo viral⁵⁶⁻⁵⁸.

2.3 Control y seguimiento

Tanto los pacientes en tratamiento como aquellos que no lo han iniciado requieren de un adecuado seguimiento, con el fin de identificar los problemas médicos que presenten (tolerancia, adherencia, toxicidad) y evitar la progresión de la enfermedad (control linfocitos T CD4+ y CVP). Los pacientes serán inmunizados, siguiendo las recomendaciones establecidas para pacientes pediátricos con el VIH⁵⁹.

La mayoría de 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 con CVP más elevadas, pero generalmente a las 4-8 semanas suele ser significativo el descenso de la misma.

Durante el seguimiento además de la valoración de la eficacia, debe evaluarse la tolerabilidad, los posibles efectos secundarios y en especial el cumplimiento de la pauta prescrita. Los controles clínicos posteriores se realizarán habitualmente cada 3-4 meses^{4,5}. El esquema general de monitorización debe adaptarse a la situación virológica, inmunológica y/o clínica individual y a otras circunstancias, como la pauta TAR recibida.

La complejidad del TAR en los pacientes pediátricos recomienda que la atención incorpore a varios especialistas y/o profesionales. Los equipos multidisciplinares

garantizan una atención integral y coordinada e incluyen personal de enfermería, farmacia, nutricionistas, trabajadores sociales, psicólogos, ginecólogos e internistas entre otros. Por otro lado, se recomienda contactar con un experto en VIH pediátrico, en aquellos centros donde el número de pacientes con el VIH sea reducido, y/o los pediatras que los atienden no tienen experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Requieren una especial atención los adolescentes tras los años posteriores a su transición de unidades pediátricas a unidades de adultos, ya que se ha descrito que hasta un 8% de los niños que adquirieron el VIH de forma perinatal experimentarían una enfermedad definitiva de sida o fallecerían durante una mediana de seguimiento de 3 años tras su transición⁶⁰.

Actualmente la telemedicina y las plataformas de comunicación de telesalud emergentes han demostrado su utilidad tanto para los profesionales como para los pacientes y sus cuidadores, en el seguimiento cuando se emplean adecuadamente. Son particularmente útiles en la atención de pacientes adolescentes, habituados a las nuevas tecnologías, permitiendo reforzar la adherencia y la identificación temprana de los efectos secundarios de los medicamentos. Posibilita, además, entre otros, flexibilizar las visitas presenciales evitando desplazamientos innecesarios, realizar terapia directamente observada, y coordinar y programar los exámenes físicos o la realización de pruebas de laboratorio. Sin embargo, requiere de la disponibilidad de los dispositivos adecuados y tener acceso a internet y, al igual que la visita presencial, deben tenerse en consideración en el momento de ofertar la telesalud, aspectos relacionados con el estigma, privacidad y confidencialidad, que han de comentarse con los pacientes y/o sus cuidadores.

En la **Tabla 3**, se resume la información clínica, exploración y exámenes complementarios recomendados en la primera evaluación de un paciente pediátrico con el VIH, antes de iniciar TAR y durante el seguimiento.

Tabla 3. Información clínica, exploración y exámenes complementarios recomendados en la primera evaluación de un paciente pediátrico con el VIH, antes de iniciar TAR y durante el seguimiento

Evaluación inicial	Inicio de TAR	Seguimiento
--------------------	---------------	-------------

<ul style="list-style-type: none"> • Hª clínica¹ • Exploración²: <ul style="list-style-type: none"> • Peso, talla, PC • IMC • Desarrollo puberal • Por sistemas y aparatos • Laboratorio³: <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Carga viral • CD4, CD8 • Creatinina, Urea • ALT, AST, GGT • Lípidos • Estudio de resistencias • Estadio CDC⁴ • Otras⁵ <ul style="list-style-type: none"> • PPD/IGRAs • Radiografía tórax • Fondo de ojo • Ecocardiograma 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración⁶ • Laboratorio⁷ • Estadio clínico CDC • Ajustar pauta TAR al paciente (edad, peso, características) • Información en relación adherencia • Información potenciales efectos secundarios • Seguimiento telefónico primeros días (dudas, problemas) • Control clínico-laboratorio en 2-4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Programar en función de paciente y situación⁸ • Historia clínica y exploración⁹ • Laboratorio. Monitorizar eficacia y toxicidad:¹⁰ <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • CD4, CD8 • Bioquímica • Carga viral • Densitometría ósea¹¹ • Estadio clínico CDC • Control ADHERENCIA • Preguntar por estudios: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación neurocognitiva • Adolescentes: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación emocional • Tóxicos • Ginecología • Planificación futuro
--	---	--

¹Historia clínica: Antecedentes familiares: infección VIH padres, otras coinfecciones maternas. Gestación: TAR durante el embarazo, tipo parto. **Antecedentes personales:** Nacimiento: edad gestacional, peso, longitud, perímetro craneal (PC), patología perinatal, exposición a antirretrovirales. Lactancia materna. Vacunas. Desarrollo neurológico. Patología asociada o no al VIH. TAR, inicio y pautas. Estudio de resistencia, si los hubiera. **²Examen clínico.** Registrar peso, talla, PC en < 3 años, en tablas para edad y sexo, IMC, maduración sexual o estadio puberal Tanner. Exploración por aparatos: adenopatías, muguet, caries, otorrea, eccema, hipertrofia parotídea, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones piel, soplos, exploración respiratoria, exploración neurológica (descartar encefalopatía asociada al VIH), etc. **³Control laboratorio:** hemograma, bioquímica con función hepática y renal, perfil lipídico. Carga viral, estudio de resistencias (antes de iniciar TAR o en paciente en TAR y fracaso), recuento y porcentaje de linfocitos T CD4+ y bioquímica de orina. Se realizará estudio de otras infecciones de transmisión vertical o postnatal (virus hepatitis B, virus hepatitis C, toxoplasma, CMV, sífilis). ⁴ Tras historiar al paciente, explorarlo y disponer de los linfocitos T CD4+, podremos precisar su Estadio Clínico (Tabla 1 y 2). **⁵Otras pruebas o exploraciones** a considerar según historia clínica epidemiológica, edad, exploración y situación inmunológica son: cribado de la TB (Mantoux y/o IGRA), Rx tórax (si clínica respiratoria, inmunodepresión o procedentes de áreas endémicas de TB), el cribado de ITS, ecocardiografía, fondo de ojo, RMN cerebral, etc. ⁶La historia clínica y exploración registrarán los acontecimientos valorables desde la última visita. Confirmaremos peso, talla y estadio maduración sexual. ⁷El control de laboratorio será idéntico que el control inicial, obviando el estudio de coinfecciones, IGRAs, y del estudio de resistencias si es reciente. Si se deberá analizar la presencia del alelo HLB*5701 antes de iniciar tratamiento con ABC y en caso de pacientes multitratados correceptor CCR5. ⁸Tras inicio del TAR es necesario realizar un control clínico y de adherencia a la 1-2 semanas, y clínico y analítico a las 2-4 semanas para evaluar tolerancia, efectos secundarios, monitorizar la adherencia y respuesta inicial. Posteriormente se realizará cada 3-4 meses un control clínico observando los parámetros de crecimiento, estado nutricional y desarrollo psicomotor y estadio puberal. Se valorará también la tolerabilidad, los posibles efectos secundarios, la respuesta y la adherencia al TAR. En pacientes con control de la CV y clínicamente estables durante más de 12-24 meses, los controles pueden realizarse cada 6 meses. En adolescentes se interrogará además sobre prácticas sexuales y hábitos tóxicos, realizándose un cribado de ITS una vez al año o si sospecha clínica. **Los niños sin TAR deben realizar controles clínicos y analíticos cada 3 meses.** ⁹ El examen clínico debe evaluar siempre el peso, talla (SC) y estadio maduración sexual, con el fin de ajustar las dosis de los

antirretrovirales. Deberá descartarse patología concomitante. ¹⁰El laboratorio debe incluir marcadores de toxicidad en función del TAR del paciente. Si TAR con IP/r monitorizar lípidos, glucosa. Si TDF metabolismo ósea y renal. ¹¹Densitometría ósea en pacientes en TAR con TDF y niños con inmunodepresión o encefalopatía asociada al VIH.

Recomendaciones

Evaluación clínica

1. *Se debe realizar una evaluación clínica inicial del niño con el VIH que incluya una clasificación clínica e inmuno-viológica basal. (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 y las condiciones socioculturales. (A-II)*

Evaluación de laboratorio linfocitos T CD4+ y Carga viral plasmática

1. *En la evaluación inicial de un paciente pediátrico con el VIH debe solicitarse un recuento de linfocitos T CD4+ y carga viral plasmática, así como en situaciones de deterioro clínico o para confirmar un valor anormal. (A-III)*
2. *Se debe determinar la cifra absoluta de linfocitos T CD4+ en niños con infección por el VIH de todas las edades antes de iniciar el TAR (A-I) y, una vez iniciada cada 3-4 meses como parámetro de monitorización periódica de la respuesta inmune al mismo. (A-III)*
3. *El recuento de linfocitos T CD4+ se debe controlar con menor frecuencia (cada 6 a 12 meses) en niños y jóvenes que tienen buena adherencia al tratamiento, y valores de recuento de linfocitos T CD4+ muy por encima del umbral de riesgo de infecciones oportunistas, supresión viral sostenida, y estado clínico estable durante más de 2 a 3 años. (AII)*
4. *Aquellos pacientes que no inicien TAR tras ser diagnosticados, debe realizarse un control del recuento de linfocitos T CD4+ y de la CVP cada 3 ó 4 meses y siempre tener una determinación reciente antes de iniciar TAR. (A-III)*
5. *Para el diagnóstico de la infección por VIH en niños menores de 18 meses con exposición prenatal, perinatal o postnatal por lactancia materna por el*

VIH, se deben de utilizar ensayos virológicos/ técnicas virológicas de detección o cuantificación del ARN o ADN viral. La detección de anticuerpos no está indicada para el diagnóstico de la infección VIH en hijos de madres infectadas. (A-II)

6. *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)*
7. *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 o incumplimiento terapéutico. (B-II)*
8. *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)*

Estudios de resistencia del VIH frente a los fármacos antirretrovirales (FAR)

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)*
4. *Se recomienda reforzar la monitorización de la resistencia al VIH en los jóvenes infectados; después de la transición desde Unidades Pediátricas a Unidades de Adultos para evitar futuros fracasos terapéuticos. (A-III)*

Monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de fármacos (MTF)

1. *La MTF no se recomienda para el control habitual del paciente pediátrico con el VIH, pero podría considerarse al inicio de TAR, especialmente en adolescentes, cuando existe un fracaso terapéutico, una posible toxicidad por*

alguno de los FAR o posibles interacciones con medicamentos con repercusión clínica. **(B-III)**

Determinación del alelo HLA-B*5701

1. Se recomienda determinar en nuestro medio, el HLA-B*5701 en todos los pacientes antes de iniciar un régimen de TAR que contenga ABC. **(A-I)**
2. No se debe prescribir ABC si la prueba del HLA-B*5701 es positiva. **(A-I)**

Estudio del tropismo del VIH

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 está recibiendo un tratamiento con antagonista de CCR5 también se debe realizar un estudio del tropismo del VIH-1, para asegurar 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 correceptor utilizado por el VIH. **(A-I)**

Control y seguimiento

1. Los pacientes pediátricos con el VIH requieren de controles periódicos frecuentes (2-4 semanas) tras el inicio del TAR, mensuales durante el primer año de vida, y una vez estabilizado el paciente cada 3-4 meses. **(A-I)**
2. Los controles clínicos deben ser presenciales al inicio del TAR o en pacientes sin TAR, y una vez podamos garantizar que el paciente esta estable y con un buen cumplimiento, los controles pueden ser menos frecuentes o a través de plataformas de telemedicina. **(B-II)**

Referencias

1.- Warszawski J, Lechenadec, Faye A, et al. Long-Term Nonprogression of HIV Infection in Children: Evaluation of the ANRS Prospective French Pediatric Cohort, CID 2007; 45 (6): 785–794.

2.- 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.

3.- 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.

4.- 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 2021.

5.- 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.

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

7.- 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>. Consultado en septiembre 2021.

8.- Lewis J, Walker AS, De Rossi A et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HI-infected children: effects on long term T –cell reconstitution. *J Infect Dis* 2012; 205: 548-556.

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

10.- 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.

11.- 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.

12.- Aguilera-Alonso D, Sainz T, Jimenez de Ory S, et al. Clinical, Immunological, and Virological Outcomes Among Youths With Perinatal HIV After Transition to Adult Units in Spain From 1997 to 2016. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021 Feb 1;86(2):240-247.

13.- Sainz T, Serrano-Villar S, Diaz 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(9):1513-6.

14.- Guillén S, Prieto L, Jimenez de Ory S, et al. Prognostic factors of lower CD4/CD8 ratio in long term viral suppression HIV infected children. *Plos One.* 2019 Aug 5;14(8): e0220552.

15.- 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.

16.- Guichet E, Serrano L, Laurent C, et al. Comparasion 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.

17.- Álvarez 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.

18.- Vubil A, Zicai AF, Siteo N, et al. Accurate HIV viral load measurement in primary health care settings using the cobas plasma separation card. *PLoS One.* 2020 May 6;15(5): e0232122.

19.- Carmona S, Seiverth B, Magubane D, et al. Separation of Plasma from Whole Blood by Use of the cobas Plasma Separation Card: a Compelling Alternative to Dried Blood Spots for Quantification of HIV-1 Viral Load. *J Clin Microbiol.* 2019 Mar 28;57(4): e01336-18.

20.- Hans L, Marins EG, Simon CO, et al. Classification of HIV-1 virological treatment failure using the Roche cobas plasma separation card on cobas 8800 compared to dried blood spots on Abbott RealTime HIV-1. *J Clin Virol.* 2021 Apr 23;140:104839.

21.- World Health Organization. (2021). Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>. Consultado en Septiembre 2021

- 22.- 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.
- 23.- 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.
- 24.- 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
- 25.- 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.
- 26.- 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.
- 27.- 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.
- 28.- 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.
- 29.- Llácer 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-naive individuals. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:362-6.
- 30.- Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2019;27(3):111-121.
- 31.- 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.
- 32.- 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.
- 33.- Rojas Sanchez P, Holguín A. Drug resistance in HIV-1 infected pediatric population worldwide: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2032-42.
- 34.- 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.
- 35.- 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.
- 36.- 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.
- 37.- 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.
- 38.- Beltrán-Pavez C, Gutiérrez-López M, Rubio-Garrido M, et al. Virological outcome among HIV infected patients transferred from pediatric care to adult units in Madrid, Spain (1997-2017). *Sci Rep*. 2020;10(1):16891.

39.- Beltrán-Pavez C, Gutiérrez-López M, Rubio-Garrido M, et al. Virological characterization in youth HIV-diagnosed during adolescence in Spain in the 1980-2017 period. XI Congreso Nacional de GESIDA, 2019. Toledo. Comunicación oral OR-15.

40.- Rubio-Garrido M, Reina G, Ndarabu A, et al. High drug resistance levels could compromise the control of HIV infection in paediatric and adolescent population in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. PLoS One. 2021;16(4):e0248835.

41.- 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.

42.- Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. Clin Pharmacokinet. 2011; 50:143-89.

43.- 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.

44.- 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 2021.

45.- 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.

46.- O'Kelly B, Murtagh R, Lambert JS. Therapeutic Drug Monitoring of HIV Antiretroviral Drugs in Pregnancy: A Narrative Review. Ther Drug Monit. 2020 Apr;42(2):229-244.

47.- Davis NL, Corbett A, Kaullen J, et al. Antiretroviral Drug Concentrations in Breastmilk, Maternal HIV Viral Load, and HIV Transmission to the Infant: Results From the BAN Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019;80(4):467-473.

48.- 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.

49.- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):568-79.

50.- Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, et al. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV. 2016 Feb;3(2): e64-75.

51.- Nahiryia-Ntege P, Musiime V, Naidoo B, et al. ARROW Trial Team. Low incidence of abacavir hypersensitivity reaction among African children initiating antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jun;30(6):535-7.

52.- Stainsby CM, Perger TM, Vannappagari V, et al. Abacavir Hypersensitivity Reaction Reporting Rates During a Decade of HLA-B*5701 Screening as a Risk-Mitigation Measure. Pharmacotherapy. 2019 Jan;39(1):40-54.

53.- 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.

54.- 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.

55.- 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.

56.- 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.

57.- Nontokozo D M, Denims M T, Laurie R G, et al. Next generation sequencing reveals a high frequency of CXCR4 utilizing virus in HIV-1 chronically infected drug experienced individuals in South Africa. J Clin virol. 2018 Jun; 103:81-87.

58.- Raymond S, Delaugerre C, Nicot F, Assoumou L, Lancar R, Beniguel L, Izopet J; ANRS 146 OPTIMAL study group. Accurate quantification of CXCR4-using HIV-1 variants by Illumina deep-sequencing. AIDS. 2018 Oct 23;32(16):2429-2431.

59.- Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. HIV Med. 2012(6):333-6; e1-14.

60.- Asad H, Collins IJ, Goodall RL et al. Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee, the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study Steering Committee. Mortality and AIDS-defining events among young people following transition from paediatric to adult HIV care in the UK. HIV Med. 202; 22(8):631-640.

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO

3.1 Uso racional del tratamiento antirretroviral en niños

El tratamiento antirretroviral ha cambiado la historia natural de la infección por el VIH. El objetivo del TAR en el paciente pediátrico es fundamentalmente asegurar la supervivencia, evitar la progresión de la enfermedad, preservar y/o mejorar el deterioro del sistema inmunológico, garantizar el crecimiento, normalizar el desarrollo puberal y psicomotor de los pacientes infectados y disminuir la transmisión del virus. La introducción de nuevos fármacos antirretrovirales y combinaciones de los mismos ha llevado a sucesivas modificaciones de las recomendaciones internacionales de inicio de tratamiento en niños y adolescentes¹⁻⁴.

Antes del inicio de TAR deben considerarse diferentes aspectos para conseguir mayor eficacia y minimizar el riesgo de toxicidad, fracaso y resistencias secundarias. En el caso del paciente pediátrico, han de incluirse además en la valoración inicial aspectos tales como el desarrollo psicomotor, el crecimiento, la etapa del desarrollo puberal en la que se encuentra, así como su estilo de vida y las posibles comorbilidades. La valoración del ámbito familiar (cultural, social, económica) y la implicación de los padres, cuidadores y del propio paciente, en el tratamiento son fundamentales para asegurar el éxito. Ha de confirmarse la motivación y la accesibilidad sanitaria, por parte de la familia y del propio paciente, antes del inicio del TAR, asegurándose que entienden perfectamente las implicaciones que éste tiene para el futuro de la vida del niño.

La adherencia al TAR es vital para conseguir la supresión viral a largo plazo y evitar el desarrollo de resistencias. Se debe insistir en la importancia de la misma, antes del comienzo del tratamiento, y realizar un seguimiento estrecho del paciente, especialmente en las primeras semanas y meses tras el inicio y apoyar su cumplimiento

en cada visita, con la ayuda del equipo psicológico y trabajo social si fuera necesario. Debe elegirse la presentación más cómoda, para el niño y los padres, que deben conocer bien la dosificación, horarios 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 debería ser mensual para asegurar que la dosis y la administración de los fármacos son correctas. 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 y grado de madurez.

Los nuevos regímenes antirretrovirales presentan un mejor perfil de tolerancia y seguridad, por lo que, hoy en día, no estaría justificado posponer el TAR para evitar su toxicidad. El TAR precoz preserva la función inmunológica, previene la progresión de la enfermedad tanto en niños como en adultos y, en el caso de adolescentes sexualmente activos, evitaría la transmisión de la infección por vía sexual y perinatal. Otra consideración para el inicio precoz de TAR es su efecto sobre la disminución de los reservorios, con el fin de conseguir una futura curación funcional⁵⁻¹².

La replicación viral mantenida se asocia con una inflamación persistente y con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas y malignas. Estudios en adultos sugieren que el control precoz de la replicación viral contribuiría a evitar el desarrollo de estas complicaciones¹³.

3.2 Cuándo iniciar el tratamiento antiretroviral

Actualmente, se recomienda el inicio precoz de la terapia antirretroviral para todos los niños y adolescentes con el VIH²⁻⁴.

El inicio inmediato de TAR en niños menores de 1 año de edad, independientemente de su situación inmunoviológica, disminuye la mortalidad y la progresión de la enfermedad, mejora el desarrollo psicomotor y el control virológico^{5,12,14-16}.

En los niños de 1 a 16 años incluidos en 19 cohortes europeas y de África subsahariana (con >20.000 pacientes), se observó una tendencia a la disminución de la mortalidad y a un mejor crecimiento, en los menores de 10 años que iniciaron TAR inmediato¹⁷. Además en un estudio prospectivo observacional en pacientes de 6 a 15 años, el TAR precoz se asoció con una recuperación de la cifra de linfocitos T CD4+ y

una mayor duración de la reconstitución inmune⁷. Sin embargo, el ensayo PREDICT, en niños de 1 a 12 años de edad (edad media: 6,4 años), encontró que el riesgo de progresión clínica era extremadamente bajo tanto en los que recibían TAR inmediato como aquellos en el que el tratamiento fue guiado por linfocitos CD4, aunque si pudo observarse un mejor crecimiento en los primeros¹⁸. Por otro lado, posponer el inicio de TAR, retrasa sustancialmente el desarrollo puberal y la menarquia, independientemente de la supresión inmunológica¹⁹. Todo lo anterior, demuestra que en niños mayores deben tenerse en cuenta otras consideraciones, como los beneficios sobre la normalización del crecimiento, el desarrollo puberal o la reconstitución inmune, aparte de la cifra de linfocitos T CD4+, a la hora de iniciar el TAR^{7,17-19}.

Tanto en las Guías PENTA como las guías americanas de los Estados Unidos del TAR en niños, recomiendan iniciar el TAR lo antes posible tras el diagnóstico de la infección, sin distinguir grupos de edad, ni situación clínica o inmunológica^{2,3}. Sólo en los niños/adolescentes con infecciones oportunistas (IO) se valorará el momento de inicio de TAR en relación al momento de inicio de tratamiento de la IO (ver capítulo correspondiente)³.

En lactantes menores de 1 año el TAR es especialmente urgente por el mayor riesgo de progresión de la enfermedad y por la mayor capacidad de reducir el reservorio viral.

En los niños mayores, con una buena situación clínica e inmunológica, en los que ellos o sus cuidadores no se encuentren preparados para comenzar el tratamiento antirretroviral, y este se demore, se recomienda una monitorización clínica e inmunoviroológica frecuente, al menos cada 3-4 meses³. En aquellas situaciones en las que se pospone el inicio del TAR, deberá plantearse iniciarlo si la CVP aumenta, el recuento o porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye (estadio 2 o 3 del CDC, Tabla 2), el paciente presenta nuevas manifestaciones clínicas asociadas al VIH (Tabla 1) o puede garantizarse el cumplimiento del TAR por parte de la familia y/o cuidadores del paciente.

En el caso de los adolescentes la recomendación se extrapola de los estudios en adultos, y así en las guías de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida, se indica que el TAR debe iniciarse en todos los pacientes, con o sin sintomatología e independientemente de la cifra de linfocitos T CD4+, con el beneficio añadido de prevenir la infección a sus parejas en el caso de ser sexualmente activos⁴.

En todos los casos, el inicio del TAR debe acompañarse de una discusión detenida con los cuidadores (y con los niños, según corresponda) sobre la adherencia

al régimen, para anticipar y resolver cualquier barrera que pueda repercutir en el cumplimiento. En 1-2 semanas tras el inicio del TAR, todos los niños deberían ser evaluados, presencialmente, por teléfono, email o telemedicina, para comprobar la adherencia al mismo y detectar posibles efectos adversos³. La vigilancia del cumplimiento terapéutico debe realizarse en todas las visitas, especialmente durante la adolescencia, dado que puede ser subóptima en niños con el VIH de adquisición perinatal con tratamiento prolongado²⁰.

Recomendaciones

1. Se recomienda la indicación de TAR precoz (tras el diagnóstico), a todos los niños y adolescentes con el VIH, independientemente de la edad, situación clínica e inmunológica. (A-II)
2. Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos CD4+ y CVP previa al inicio del TAR. Así mismo tiene que prepararse al paciente y a sus cuidadores, proporcionándole información sobre los objetivos del tratamiento, seleccionando de manera individualizada el mejor esquema terapéutico y valorando el riesgo de mala adherencia. (A-III)
3. En los niños mayores, con una buena situación clínica e inmunológica, que no inicien TAR, es necesaria una estrecha monitorización clínica e inmunoviológica al menos cada 3-4 meses. (AIII)

Referencias

- 1.- Flynn PM, Abrams EJ. Growing up with perinatal HIV. *AIDS*. 2019; 33:597-603.
- 2.- PENTA Guidelines 2021. EACS Guidelines version 11.0-October 2021.
- 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: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/whats-new-guidelines>. Consultado en septiembre 2021.
- 4.- 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 julio 2020) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/> Consultado en septiembre 2021.
- 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.- INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373:795-807.
- 7.- Simms V, Rylance S, Bandason T, et al. CD4+ cell count recovery following initiation of HIV antiretroviral therapy in older childhood and adolescence. *AIDS* 2018; 32:1977-1982.

- 8.- Rinaldi S, Pallikkuth S, Cameron M, et al. Impact of Early Antiretroviral Therapy Initiation on HIV-Specific CD4 and CD8 T Cell Function in Perinatally Infected Children. *J Immunol.* 2020; 204:540-549.
- 9.- Persaud D, Patel K, Karalius B, et al. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr.* 2014;168:1138-46.
- 10.- Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and Highly Suppressive Antiretroviral Therapy Are Main Factors Associated With Low Viral Reservoir in European Perinatally HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018; 79:269-276.
- 11.- Foster C, Domínguez-Rodríguez S, Tagarro A, et al. The CARMA Study: Early Infant Antiretroviral Therapy-Timing Impacts on Total HIV-1 DNA Quantitation 12 Years Later. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10:295-301.
- 12.- European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) and Early-treated Perinatally HIV-infected Individuals: Improving Children's Actual Life with Novel Immunotherapeutic Strategies (EPIICAL) study groups. Predictors of faster virological suppression in early treated infants with perinatal HIV from Europe and Thailand. *AIDS.* 2019; 33:1155-1165.
- 13.- Lundgren JD, Borges AH, Neaton JD. Serious Non-AIDS Conditions in HIV: Benefit of Early ART. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018; 15:162-171.
- 14.- 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.
- 15.- Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS.* 2012;26(13):1685-90.
- 16.- 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.
- 17.- Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol.* 2017;46(2):453-465.
- 18.- 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.
- 19.- 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.
- 20.- Kacanek D, Huo Y, Malee K, et al. Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Nonadherence and unsuppressed viral load across adolescence among US youth with perinatally acquired HIV. *AIDS.* 2019;33:1923-1934.

3.3. Qué combinación de TAR debe utilizarse

El TAR de inicio en niños con el VIH 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 4**). En el momento actual, en general, se considera de elección el tratamiento con dos ITIAN asociados a un INI.

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.

3.3.1. Elección de INI, ITINN o IP

Los INIs se han convertido en adultos, en el TAR de elección de inicio debido a su eficacia virológica y perfil de toxicidad favorable. La investigación clínica de regímenes que incluyen INIs en niños hasta hace poco era limitada, por lo que la recomendación era extrapolada de estudios de adultos, comparando INIs con efavirenz (EFV)^{1,2}, entre diferentes INIs³ o con IPs⁴⁻⁶ y pequeños estudios en adolescentes naïve y pretratados⁷⁻⁹. Sin embargo, recientemente se han presentado los resultados del ensayo clínico ODYSSEY, que en la rama A compara la eficacia del DTG frente al tratamiento estándar en niños *naïve*. El ensayo ha demostrado una eficacia superior del tratamiento con DTG frente al tratamiento estándar, aunque es cierto que el tratamiento estándar en el ensayo en más de un 90% era con ITINN (EFV o NVP). Pero además tenemos también el resultado del estudio ODYSSEY en niños con peso inferior a 14 kg en el que se aprecia también superior eficacia comparado en su mayoría con los tratamientos basados en lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r)¹⁰.

En el momento actual tanto las guías de la OMS, como las guías americanas y las guías Penta establecen como tratamiento de elección de primera línea en el niño los tratamientos con INI. En el menor de 4 semanas, RAL sería el INI de elección y en el mayor de 4 semanas DTG. Tanto el raltegravir en su formulación en granulos como el dolutegravir en comprimidos dispersables, se deberá solicitar como medicación extranjera.

Los IPs potenciados siguen siendo una alternativa robusta por su alta barrera genética, por la eficacia demostrada y por su amplia experiencia en niños. Sin embargo, tienen mayor toxicidad metabólica e interacciones con otros medicamentos^{11,12}. Además las formulaciones de los IPs en niños no son las más adecuadas. Por otra parte, los ITINN, presentan más facilidad de administración, mejor perfil lipídico, buena penetración en sistema nervioso central, sin embargo, tienen una baja barrera genética, por lo que no es un tratamiento recomendado de elección excepto en situaciones muy especiales.

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 virológica¹³⁻¹⁸.

Por otra parte, algunos estudios han encontrado mejor respuesta inmunológica e incremento en el crecimiento en los que inician ITINN^{13,14,19}. Sin embargo, ante un fallo virológico, la selección de virus con mutaciones de resistencias frente a ITINN y frente a ITIAN es más precoz en los expuestos a ITINN^{15,16}.

En el estudio IMPAACT P1060 realizado en países de recursos limitados en niños menores de 36 meses, demuestra que el tratamiento de inicio con nevirapina (NVP) comparado con LPV/r tiene mayor tasa de fracaso virológico o discontinuación del tratamiento a las 24 semanas, tanto en expuestos o no a NVP como profilaxis de la transmisión vertical (durante el parto y al recién nacido), pero con mejor respuesta inmunológica y del crecimiento, aunque no significativa^{13,14,20}.

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 acompañantes¹⁵.

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. *Tratamiento de elección en el neonato (< 4 semanas de vida):*
 - RN de menos de 14 días de vida: NVP y en caso de neonatos de peso ≥ 2 Kg RAL. **(A-II)**
 - RN de 14 días a los 28 días de vida: RAL si peso ≥ 2 Kg o LPV/r sin limitación de peso. **(A-II)**
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. *Tratamiento de elección en niños de edad ≥ 4 semanas y hasta los 6 años:*

- El DTG está indicado como tratamiento de inicio, siempre que el niño pese \geq 3 kg. **(A-I)**
4. *Tratamiento de elección en niños de edad igual o superior a 6 años y con peso \geq 25 Kg:*
- *Se aconseja un preparado de dosis fijas siendo una opción DTG/ABC/3TC* si HLAB*5701 negativo **(A-I)**, BIC/TAF/FTC** **(A-II)** y EVCc/FTC/TAF*** **(B-II)**.*
- *Aprobada esta combinación por la FDA en niños con peso > 25 kg, aprobada por la EMA en niños con peso > 40 kg.*
- **Aprobada esta combinación por la FDA en niños mayores de 6 años y con peso > 25 kg, aprobada por la EMA en mayores de 18 años.*
- ***Aprobada esta combinación por la EMA en niños > 6 años y peso > 25 kg, si no hay una pauta alternativa.*
5. *Como alternativa se puede utilizar un régimen basado en IP, dependiendo de las distintas presentaciones y combinaciones. **(B-I)***

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 con peso menor de 25 kg

Abacavir (ABC) con lamivudina (3TC) es la combinación preferida en niños con menos de 25 kg 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, TAMs¹⁶. 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.

Existe amplia experiencia y buenos datos de farmacocinética tanto de ZDV como de 3TC desde el nacimiento. El abacavir solo tiene aprobación para mayores de 3 meses, sin embargo, existen varios ensayos que han dado buenos datos de utilización

por encima de las 4 semanas de vida, e incluso hay resultados del IMPAACT P1106 en neonatos²⁶.

En niños con menos de 25 kg con HLA-B*5701 positivo, el tratamiento de elección sería ZDV + 3TC o FTC.

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 con peso superior a 25 kg

En niños con peso superior a 25 kg es de elección como terapia combinada de inicio ABC/3TC o FTC/TAF, recomendando su uso en coformulación.

La combinación emtricitabina/tenofovir alafenamida (FTC/TAF), está sustituyendo la combinación emtricitabina/tenofovir disoproxilo (FTC/TDF) por menor riesgo de efectos secundarios óseos y renales. Se han presentado datos en adolescentes de seguridad y eficacia de esta combinación²⁷. Existe esta combinación en comprimido único o coformulada con BIC, 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.

En los niños mayores de 12 años y peso igual o superior a 35 kg con HLA-B*5701 positivo la elección sería TAF/FTC. La presentación de TAF/FTC (25mg/200mg) se puede utilizar en estos pero combinada con un INI, no con un IP potenciado. En éste último caso, debe utilizarse la formación de TAF/FTC (10 mg/200mg).

Recomendación

1. *La pauta de elección de los dos ITIAN del régimen del TAR en niños con HLA B*5701 negativo y con peso inferior a 25 kg, sería 3TC + ABC. (A-I)*
2. *La pauta de elección de dos ITIAN del régimen de TAR en niños con peso superior a 25 kg sería 3TC/ABC o FTC/TAF* coformulados. (A-II)*

** Aprobada esta combinación por la FDA en niños con peso > 25 kg, aprobada por la EMA en mayores de 12 años y más de 35kg*

3.3.3. ITINN

Niños menores de 3 años

El único ITINN aprobado en Europa para niños menores de 3 años es la NVP.

Niños mayores de 3 años

En los niños mayores de 3 años existe la posibilidad de utilizar NVP, efavirenz (EFV) o rilpivirina (RPV).

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 NVP²⁸. 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 NVP²⁹. 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 EFV³⁰.

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 está aprobada para su uso en niños mayores de 12 años y con peso igual o superior a 35 kg. En las guías de adultos en combinación con FTC/TAF, se considera como régimen alternativo en pacientes con CVP < 100.000 copias, ya que con CVP mayores ha demostrado inferioridad con respecto a EFV³¹. 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 adultos³².

Recomendaciones

1. *NVP es el ITINN de elección en menores de 3 años. (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 o RPV si edad mayor de 12 años. (A-II)*
3. *La RPV podría ser una alternativa como tratamiento en mayores 12 años y CV<100.000 copias. (A-I)*

3.3.4. Inhibidores de la proteasa potenciado

LPV/r es el único IP con presentación pediátrica que incluye ritonavir (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 niños³³. 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 pueden ser necesarias dosis más elevadas, por lo que es primordial el ajuste continuo de dosis al alza según la ganancia ponderal³⁴.

Atazanavir (ATV) + Ritonavir (RTV) cápsulas se administra una vez al día y están aprobados a partir de 6 años de edad. Atazanavir en polvo oral está aprobado por la FDA y la EMA para niños mayores de 3 meses³⁵. Atazanavir ha demostrado su eficacia virológica en diferentes ensayos clínicos: en un ensayo clínico abierto PACTG 1020A en niños mayores de 2 años³⁶, ensayo clínico PRINCE 1 en niños de 3 meses a 6 años y PRINCE 2 en niños menores de 11 años³⁷. 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 transaminasas³⁸. Es un proceso completamente benigno, únicamente estético, si bien puede ser un inconveniente para algunos pacientes. La combinación de ATV con cobicistat (COBI) en presentación coformulada de adulto (300mg/150mg) está aprobada por la FDA en el niño con peso superior a los 35 kg, la EMA lo aprueba en mayores de 18 años.

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 DIONE³⁹. En niños naïve entre 3 y 12 años está aprobado, pero la dosificación habitual sería 2 veces al día, una alternativa sería DRV/r a dosis de DRV 600 mg en pauta QD. Los estudios ARIEL (niños de 3-6 años) y DELPHI (niños 6-17 años) han demostrado su eficacia en pacientes pretratados^{40,41}. El DRV coformulado con cobicistat (DRV/c) (800mg/150mg) se puede utilizar en niños con peso superior a los 40 kg⁴². La combinación de TAF/FTC/DRVc está aprobada para niños con peso superior a los 40 kg tanto por la FDA como la EMA.

Recomendación

1. *El IP en TAR de inicio de elección será LPV/r en niños hasta los 25 kg, pues existe formulación en jarabe y comprimidos pediátricos (100mg/25mg). (A-II)*
2. *En el niño con más de 25 kg es preferible, si se elige un régimen basado en un IP, la utilización de ATV + RTV o DRV + RTV debido a que se puede administrar una vez al día. (A-II)*
3. *En el niño con peso superior a 35 kg para ATV y 40 kg para DRV se recomienda la presentación coformulada con COBI: ATVc* o DRVc**. (A-II)*

** Aprobada esta combinación por la FDA en niños con peso superior a 35 kg, aprobada por la EMA en niños mayores de 18 años.*

***Aprobada esta combinación por la FDA y la EMA en niños > 12 años y >40 Kg de peso.*

3.3.5. Inhibidores de la integrasa

Raltegravir (RAL) está aprobado 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^{7,43}. Existen estudios de farmacocinética y seguridad en neonatos expuestos al VIH⁴⁴. Está 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 4 semanas. El ensayo ODYSSEY ha demostrado tanto en lactantes como niños y adolescentes su alta eficacia, seguridad y escasos efectos secundarios¹⁰. 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 25 kg por la FDA, pero la EMA lo aprueba en niños con peso mayor de 40 kg. El comprimido de 50 mg, utilizado en adultos, se puede utilizar desde los 25 kg de peso. El comprimido coformulado es de gran tamaño a diferencia del comprimido con dolutegravir solo que es de pequeño tamaño. Para los niños menores de 25 kg hay comprimidos de 10 mg y 25 mg, además para los menores comprimidos dispersables de 5 mg con sabor a fresa⁴⁵.

Elvitegravir (EVG) también ha demostrado alta eficacia virológica en mayores de 12 años, y existe un comprimido único coformulado TAF/FTC/EVGc. Dado que tiene

una barrera genética baja y es coformulado no se considera en el momento actual un tratamiento de elección en niños y adolescentes⁴⁶.

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 niños mayores de 25 kg y 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 resistencias⁴⁷. Por dicho motivo el BIC/TAF/FTC se ha convertido en una excelente alternativa como TAR de inicio para los niños con peso superior a 25 kg y los adolescentes. Aprobado por la FDA a partir de 6 años y peso superior a 25 kg pero por la EMA a partir de 18 años.

Recomendación

1. RAL estaría indicado como TAR de inicio de elección, especialmente en el neonato a término, con peso mayor a 2 kg. **(A-II)**
2. DTG está indicado como TAR de inicio de elección en niños mayores de 3 kg de peso y 4 semanas de vida. **(A-I)**
3. El BIC/TAF/FTC* es una excelente opción de inicio en niños mayores de 25 kg de peso. **(A-II)**

*Aprobada esta combinación por la FDA en niños mayores de 6 años y peso superior a 25 kg, aprobado por la EMA en niños mayores de 18 años.

Tabla 4. 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	Situaciones especiales
< 14 días	2 ITIAN ¹ + NVP 2 ITIAN ¹ + RAL ²		
14 días a < 4 semanas	2 ITIAN ¹ + LPV/r 2 ITIAN ¹ + RAL ²	2 o 3 ITIAN ³ + NVP (si no expuesto previamente a NVP)	

4 semanas a < 6 años	2 ITIAN ¹ + DTG ⁴	2 ITIAN ¹ + RAL 2 ITIAN ¹ + LPV/r	Entre 4 sem y < 3 años: 2 ITIAN ¹ + NVP 2 ITIAN ¹ + ATV/r ⁵ Si ≥ 3 y < 6 años: 2 ITIAN ¹ + EFV 2 ITIAN ¹ + DRV/r ⁶ 2 ITIAN ¹ + ATV/r ⁷
6 años a < 12 años	Si peso < 25 Kg: 2 ITIAN ¹ + DTG Si peso ≥ 25 Kg (comprimido dosis fija) 2 ITIAN + BIC ⁸ 2 ITIAN + DTG ⁹	Si peso < 25 kg 2 ITIAN ¹ + LPV/r 2 ITIAN ¹ + DRV/r ¹⁰ 2 ITIAN ¹ + RAL ¹¹ 2 ITIAN ¹ + ATV/r ¹² Si peso ≥ 25 Kg*: (comprimido dosis fija) 2 ITIAN + EVG/c ¹³ Si peso > 35 Kg*: TAF/FTC+ATV/c ¹² Si peso > 40 Kg*: (comprimido dosis fija) TAF/FTC/DRVc ¹⁴ *Considerar también: DRV/r o RAL o ATV/r + 2 ITIAN	2 ITIAN ¹ + EFV
≥12 años	Formulaciones dosis fija: TAF/FTC/BIC ⁸ ABC/3TC/DTG ⁹ TAF/FTC + DTG	TAF/FTC/EVGc ¹⁵ TAF/FTC/DRVc ¹⁴ TAF/FTC + DRVr ¹⁴ TAF/FTC + ATV/r ¹² TAF/FTC + ATV/c ¹² TAF/FTC + RAL TAF/FTC/ RPV ¹⁶	ABC/3TC ¹⁷ + DRV/r ¹⁴ ABC/3TC ¹⁷ + DRV/c ¹⁴ ABC/3TC ¹⁷ + ATV/r ¹² ABC/3TC ¹⁷ + ATV/c ¹² ABC/3TC ¹⁷ + RAL TDF/FTC/EFV ¹⁸ TAF/FTC + EFV ¹⁸

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

² RAL tiene una limitación de peso en este grupo de edad, indicado sólo si ≥ 37 semanas de edad gestacional y peso ≥ 2Kg. El raltegravir en su formulación en granulos no está disponible en España, por lo que se deberá solicitar como medicación extranjera.

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 dolutegravir en la formulación de comprimidos dispersables de 5 mg no está disponible en España, por lo que se deberá solicitar como medicación extranjera.

⁵ ATZ/r está aprobado a partir de 3 meses.

⁶ El régimen habitual es DRV/r en pauta BID.

⁷ 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.

⁸ La combinación TAF/FTC/BIC, aprobada por la FDA en niños mayores de 6 años y ≥ 25 kg de peso, aprobada por la EMA en mayores de 18 años.

⁹ La combinación ABC/3TC/DTG en comprimido único está aprobada por la FDA en niños con peso ≥ 25 kg, aprobado por la EMA en niños con peso ≥ 40 kg. ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo.

¹⁰ El régimen habitual es DRV/r en pauta BID. Una alternativa, sería DRV/r a dosis de DRV 600 mg en pauta QD cuando alcance el peso adecuado.

¹¹ 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.

¹² Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. Es imprescindible evaluar posibles interacciones. ATV /c está aprobado por la FDA en niños con peso superior a 35 kg, aprobado por la EMA en mayores de 18 años.

¹³ Se podrá considerar esta pauta en los casos en que no haya una mejor alternativa.

¹⁴ Es imprescindible evaluar posibles interacciones.

¹⁵ La combinación TAF/FTC/EVGc está aprobada a partir de 25 kg. Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI. Interacciones con anticonceptivos orales, y se considera alternativa a las dosis fijas con otros inhibidores de la integrasa.

¹⁶ No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL. Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. Se debe tomar siempre con una comida.

¹⁷ Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL. ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo.

¹⁸ Los regímenes con EFV no son de elección en la mujer en edad fértil con posibilidad de embarazo, ni en el caso de inicio de tratamiento de una mujer en las 8 primeras semanas de gestación. Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN.

Referencias

1.- Walmsley SL, Antela A, Clumerck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.

2.- Rockstroh JK, DeJesusE, 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 STARMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:77-85.

3.- 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.

4.- 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.

5.- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud 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.

6.- 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.

7.- 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.

8.- 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.

9.- 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.

10.- Turkova A on behalf of the Odyssey trial team. ODYSSEY: Dolutegravir-based ART is superior to NNRTI- and PI-based ART in infants, children and adolescents living with HIV. 15th Annual CHIVA Conference. Septiembre 2021. Oral research abstract.

11.- 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.

- 12.- 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.
- 13.- Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*. 2010; 363:1510-1520.
- 14.- 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.
- 15.- 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.
- 16.- 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.
- 17.- 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.
- 18.- Judd A, Judd A, Goettbueger 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.
- 19.- 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.
- 20.- 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.
- 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-naive HIV-1-infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine or abacavir/zidovudine, with or without nevirapine (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.- Bekker A, Capparelli E, Violari A. Abacavir dosing in neonates from birth: a pharmacokinetic analysis. (CROI) 2021; Website. Abstract 605.
- 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.- 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.

- 29.- 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.
- 30.- 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.
- 31.- 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.
- 32.- 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.
- 33.- PENTA. Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *AIDS*.2015;29: 2447-57.
- 34.- 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.
- 35.- Deeks ED. Atazanavir: in pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs*. 2012; 14:131-41.
- 36.- 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.
- 37.- Sevinsky 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 Infec Dis J* 2018;37; e157-65.
- 38.- 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.
- 39.- 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.
- 40.- Violarì 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.
- 41.- 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.
- 42.- 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.
- 43.- Nachman S, Alvero C, Acosta EP, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspensión in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4:e76-83.
- 44.- Clarke DF, Acosta E, Chain A, et al for the IMPAACT P1110 Protocol Team. Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study 24th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017; Seattle, Washington. Abstract 757.
- 45.- European Medicines Agency. Tivicay: Product information. Última actualización noviembre 2021. Disponible en: [Tivicay, INN-dolutegravir \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/ATC/J05AC06/tivicay).
- 46.- 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.

47.- Gaur AH, Cotton MF, Rodriguez CA, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep; 5(9):642-651.

4. CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR) EN NIÑOS CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

4.1. Objetivos del cambio de un régimen de TAR eficaz

En la actualidad la gran mayoría de los niños con el VIH recibe TAR. El cambio de un régimen de TAR eficaz, capaz de mantener la CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos seis meses, puede ser debido a motivos tales como:

- Simplificación de 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.

El TAR debe ser evaluado regularmente para su optimización. Con el crecimiento y desarrollo del niño 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, es necesario hacer un estudio**

detallado de los TAR recibidos, los fallos virológicos previos y resistencias acumuladas. Es necesario, así mismo, conocer la capacidad del paciente para tolerar el nuevo régimen.

4.4. Cambio de FAR de la misma clase

4.4.1. ITIAN

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
ABC cada 12 horas	≥ 3 meses	ABC cada 24 horas
3TC cada 12 horas	≥ 3 meses	3TC cada 24 horas
	Desde el nacimiento (Recién nacido a término)	FTC cada 24 horas
ZDV cada 12 horas	≥ 3 meses	ABC cada 24 horas
TDF cada 24 horas	> 12 años y > 35 kg ≥ 6 años (≥ 25 kg) off-label	TAF cada 24 horas
ZDV + 3TC cada 12h	≥ 3 meses	ABC + 3TC cada 24h
ABC + 3TC	Adolescentes y niños ≥ 25 kg	ABC/3TC cada 24h
TDF + FTC	Más de 12 años y ≥ 35 kg	TAF/FTC cada 24h

La simplificación de ABC y 3TC a una dosis única diaria en niños y adolescentes que reciben dosis cada 12 horas es una estrategia eficaz y segura¹. De forma general, no se recomienda cambiar a dosis única a lactantes y niños pequeños que tomen ABC en solución cada 12 horas. Su uso en < 3 meses es off-label. TDF poder ser una alternativa en niños HLA-B*5701 positivos y poca tolerancia a ZDV.

Algunos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de TDF a 96 semanas en niños y adolescentes virológicamente suprimidos, al igual que numerosos estudios en adultos². 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^{3,4}.

4.4.2. ITINN

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
NVP o EFV	≥ 12 años y ≥ 35 kg	RPV

RPV puede producir menor toxicidad lipídica y menos alteraciones neuropsiquiátricas y del sueño que EFV. En la actualidad existe un estudio de farmacocinética y seguridad en pacientes de 6 a 12 años con peso > 17 kg⁵.

4.4.3. IP

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
LPV/r cada 12 horas	Mayor de 6 años ≥ 3 meses y ≥ 5 kg*	ATV/r en pauta una vez al día.
	Mayor de 12 años ≥ 3 años y ≥ 10 kg**	DRV/r en pauta una vez al día.

*La indicación en niños ≥ 3 meses hasta los 6 años del ATV es en formulación en polvo oral, más difícil de administrar.

**En niños ≥ 3 años hasta los 12 años, la pauta de administración del DRV es preferible cada 12 horas. Autorizado por la FDA en mayor de 10 kg pero por la EMA en mayor de 15 kg.

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^{6,7}. 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 adolescentes⁸ además de ser una pauta más sencilla con menor número de comprimidos.

4.4.4. Inhibidores de integrasa

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
RAL/ 12 horas	Mayores de 4 semanas y > 3 kg > 6 años y ≥ 25 kg	DTG / 24 horas DTG o BIC*/ 24 horas
EVG/c	> 6 años y ≥ 25 kg	DTG o BIC*/ 24 horas

*Aprobado por la FDA en > 6 años y > 25 kg de peso y aprobado por la EMA en >18 años.

DTG o BIC presentan mayor barrera genética que RAL o EVG/c. Se pueden dosificar cada 24 horas si no existe resistencia documentada o historia de fallo terapéutico previo. El uso de DTG en > 4 semanas está aprobado por la EMA y FDA. DTG se puede usar con FTC/TDF o FTC/TAF en adolescentes >12 años y 35 kg de peso; se podría considerar el cambio a comprimido único, ABC/3TC/DTG a partir de 12 años y 40 kg de peso. BIC solo se comercializa en comprimido único (BIC/FTC/TAF), autorizado por la EMA en mayores de 18 años, la FDA ha extendido su uso a niños > 6 años y ≥ 25 kg.

Recomendaciones

1. Los pacientes con control de la replicación viral (CV indetectable), el cambio del TAR obedece fundamentalmente a la simplificación del TAR (número de comprimidos, de dosis, o de intervalos) para mejorar la adherencia, disminuir la toxicidad asociada o para aumentar la potencia del mismo. **(A-II)**
2. Previo al cambio del TAR debe realizarse una minuciosa historia del TAR recibido, conocer los fallos virológicos previos y las posibles resistencias acumuladas. Así mismo, deberá considerarse la capacidad del paciente para tolerar el nuevo régimen y las opciones en caso de que fracase. **(A-III)**
3. 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. **(A-I)**

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.- Aupibul 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.
- 3.- 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.
- 4.- 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.
- 5.- A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of Rilpivirine (TMC278) in Human Immunodeficiency Virus Infected Adolescents and Children Aged Greater Than or Equal to 6 Years. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00799864.
- 6.- Choekhaibulkit 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.
- 7.- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *AIDS*. 2015;29:2447-57.
- 8.- 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.
- 9.- Levy ME, Griffith C, Ellenberger N et al. Outcomes of Integrase Inhibitor-based Antiretroviral Therapy in a Clinical Cohort of Treatment-experienced Children, Adolescents and Young Adults With HIV Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May; 39(5):421-428.

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. **Se priorizará siempre que sea posible un cambio a un solo comprimido al día, a pesar de una evidencia menor en pediatría para esta recomendación, respecto a los adultos** ^{1,2}.

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 TAR a un régimen basado en EFV^{3,4}. 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/r⁵. Estos datos han sido refrendados en una revisión reciente de la biblioteca Cochrane⁶.

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 NVP⁷⁻⁹. **Igualmente, el estudio NEVEREST 2 demuestra que el crecimiento y la recuperación o reconstitución inmune de los pacientes que cambiaron a un régimen basado en NVP fueron mejores que los que siguieron recibiendo LPV/r¹⁰**. Existen datos similares para el cambio a EFV a partir de una pauta basada en IP¹¹.

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.^{12,13}

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 **las nuevas edades de aprobación de DTG en mayores de 4 semanas y EVG y BIC en mayores de 6 años¹⁴**.

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^{15,16}.

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.- Griffith DC, Farmer C, Gebo KA, et al. Uptake and virological outcomes of single- versus multi-tablet antiretroviral regimens among treatment-naive youth in the HIV research network. *HIV Med.* 2019; 20(2):169-174.

2.- 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 Child Adolescent Health.* 2017;1(1):27-34.

3.- 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.

- 4.- 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.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- 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.
- 8.- 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.
- 9.- González-Tomé 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.
- 10.- 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(10):1082-1090.
- 11.- 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.
- 12.- 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.
- 13.- 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.
- 14.- 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 abril de 2021.
- 15.- 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.
- 16.- 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, potencial mejora en la adherencia y disminución de costes. Los datos procedentes de ensayos clínicos, han permitido incluir una terapia dual (DTG/3TC), en primera línea de tratamiento en adultos. En niños, estas estrategias se deben reservar para casos concretos y en un contexto de simplificación, a la espera de contar con la evidencia adecuada. Las

estrategias que incluyen menos de tres fármacos y con más experiencia a medio plazo son:

- **Terapia dual DTG/3TC:** esta combinación ha demostrado no inferioridad en ensayos clínicos de simplificación y de inicio de TAR^{1,2}. Actualmente es la única biterapia que se considera una opción adecuada para reducir toxicidad en el adulto² (A-I) *. No existen datos en niños por lo que no estaría indicada en la actualidad, **hay estudios en curso evaluando esta estrategia en edad pediátrica.**

- **Terapias duales IP + 3TC:** El paso de triple terapia basada en IP/r + 2ITIAN a terapia dual con a DRV/r + 3TC o ATV/r+ 3TC ha demostrado no inferioridad^{3,4}, por lo que se considera una opción adecuada para reducir toxicidad en el adulto (C-I) **. 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 2ITIAN + IP/INI/ITNN a terapia dual con DTG/RPV ha demostrado no inferioridad y es una opción adecuada (A-I)⁵. Aun cuando no se dispone de información en población pediátrica, estos datos podrían ser extrapolables en casos seleccionados de adolescentes.

- La combinación **DTG + DRV/r** se ha usado fundamentalmente en presencia de resistencias previas con buenos resultados en adultos^{6,7}, **existen estudios en niños mayores de 6 años pretratados con supresión virológica y no resistencias previas a INIs.**⁸

- **Monoterapia:** la monoterapia con DRV/r o LPV/r o DTG no ha demostrado no-inferioridad en los ensayos clínicos en adultos^{9,10}, por lo que no se considera actualmente una opción de tratamiento adecuada^{2,3}. La experiencia en pediatría se limita a series de pacientes en los que se simplificó a monoterapia sin grupo control^{11, 12,13}. Con la llegada de nuevas opciones terapéuticas y formulaciones combinadas, la monoterapia como estrategia para mejorar adherencia ha perdido actualidad.

* Esta opción requiere que el paciente no presente infección crónica por el VHB, ni tenga la mutación M184V o antecedente de fallo virológico con 3TC y se recomienda evitar en pacientes con < 200 linfocitos T CD4+.

** 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.

Recomendación

1. Las terapias duales y/o monoterapias no están recomendadas en el paciente pediátrico. **Podrá considerarse sólo excepcionalmente y de manera individualizada la terapia dual con el objetivo principal de evitar toxicidad asociada a ITIAN. (B-III)**

Referencias

- 1.- Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393(10167): 143-155.
- 2.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización Julio 2020. Disponible en: https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fciudadanos%2FenfLesiones%2FenfTransmisibles%2Fsida%2Fdocs%2FDocumento1_de_TAR_2020.pdf&clen=3158357&chunk=true
- 3.- 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.
- 4.- 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-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 2112-18.
- 5.- 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; 391(10123): 839-849.
- 6.- 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 Sep 30; 17(1):658.
- 7.- Pinner CD, Kümmerle T, Schneider J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir with Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults with HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug 13;7(9): ofaa356.
- 8.- Compagnucci A, Chan M, Saïdi Y, et al. Once daily integrase inhibitor (INSTI) with boosted darunavir is non-inferior to standard of care in virologically suppressed children - Week 48 results of the SMILE Penta-17. 11th IAS Conference on HIV Science 18-21 July 2021
- 9.- 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.
- 10.- 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.

11.- 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.

12.- Kosalaraksa P, Ananworanich J, Puthanakit T, et al. Long-term lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(4):350-353.

13.- 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: 260-265.

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

En pacientes con carga viral indetectable en los que se modifica el TAR por toxicidad o simplificación, se debe comprobar el mantenimiento de la supresión virológica a las 2-4 semanas del cambio. En aquellos casos que el cambio fue motivado por toxicidad, deberá monitorizarse la misma (hemograma, electrolitos, creatinina, glucosa, transaminasas, colesterol, triglicéridos, análisis de orina, etc.) basalmente y a las 4 semanas de inicio del nuevo tratamiento.

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

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

La mayoría de las decisiones sobre el fracaso del TAR hacen referencia al fracaso virológico, frente al fracaso inmunológico o clínico, que son excepcionales en ausencia del fracaso virológico.

5.1 Definiciones:

- **Fracaso virológico (FV):** se define como una CVP por el encima del nivel de detectabilidad, según la técnica utilizada, en general >50 copias de ARN-VIH/ml confirmado a los 6 meses desde el inicio del TAR¹. 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 $>1 \log_{10}^2$. También cuando, tras alcanzar la indetectabilidad, la CVP vuelve a ser >200 copias/ml en dos determinaciones consecutivas (separadas por 3-6 meses y tras optimizar la adherencia al TAR) ¹⁻³.

- **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 inmunológico^{1,5} a partir de los 6 meses de iniciado el TAR.
- **Fracaso clínico**: aparición de nuevas infecciones oportunistas, exceptuando SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune) y/o de otra evidencia clínica de progresión de la infección VIH a pesar de TAR¹.

5.2 Factores determinantes del fracaso virológico.

- **Factores dependientes del paciente**: la falta de adherencia al tratamiento es el factor más importante ^{1,6}. Deberá sospecharse ante un rebrote importante en la carga viral y viremias fluctuantes sin mutaciones de resistencia. Se deberá igualmente confirmar que la prescripción es adecuada y el paciente y/o sus cuidadores han comprendido la pauta del TAR.
- **Factores relacionados con el fármaco**: la potencia del régimen terapéutico y su barrera genética, la falta de niveles en sangre por malabsorción, interacciones con otros 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 intentando no limitar opciones terapéuticas futuras. Después de haber actuado sobre una posible falta de adherencia, si un paciente en TAR no tiene suprimida la CVP, se deberá modificar el esquema terapéutico lo antes posible.

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 y solucionar las causas de mala adherencia. Según éstas, se pueden proponer estrategias como el pastillero semanal o alarmas, además de un abordaje psicológico. Se podría optar por una terapia directamente observada (TDO) domiciliaria⁷, en colaboración con los centros de atención primaria o en régimen de ingreso hospitalario⁸. También es de utilidad realizar un entrenamiento en la manera de tragar los comprimidos⁹. El nuevo TAR 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 de resistencia mejoran la eficacia del TAR de rescate y deben solicitarse siempre que estén disponibles en el paciente en FV. 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). Para realizar el genotipado de VIH es preferible disponer de una muestra con una CVP >1.000 copias/ml, idealmente mientras el paciente recibe el TAR con el que ha fracasado. 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 de resistencia (MR) seleccionadas y deben ser evaluados con un experto.

5.4.3. Revisar el historial terapéutico del paciente.

Con ello se pretende identificar los FAR que no fueron tolerados o provocaron toxicidad grave, así como FV previos durante el tratamiento con FAR de barrera genética baja, que hayan podido seleccionar mutaciones no detectadas en los estudios de resistencia al TAR actual.

5.4.4. Monitorización de concentraciones plasmáticas de FAR.

Debe reservarse para situaciones especiales, entrada en periodo de adolescencia, sospecha de mal cumplimiento terapéutico, interacciones, malabsorción o toxicidad, que pongan en riesgo el éxito del nuevo TAR.

Recomendaciones

1. *Todos los pacientes en fracaso del TAR deben ser evaluados para determinar el origen del mismo. (A-II)*
2. *Los pacientes con criterios de FV requieren de una intervención urgente. Debe realizarse un test de resistencias, cuando todavía se toma el TAR con el que ha fracasado (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: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PedARV_GL.pdf

Consultado en mayo de 2021.

2- Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. AIDS 2008; 22:249-55.

3- PENTA Guidelines 2021. EACS Guidelines version 11.0-October 2021.

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.- 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

9.- 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.

5.5 Escenarios clínicos del fracaso virológico

5.5.1. Fracaso virológico precoz

Es el que ocurre en el paciente en primera línea de TAR.

5.5.2. Fracaso virológico avanzado

Es el que ocurre en el paciente que ha recibido más de 2 líneas de TAR, siendo común identificar MR para ITIAN, ITINN e IP, lo que se denomina fracaso a las tres familias clásicas. Afecta al 12% de niños a los 5 años del inicio del TAR, prevalencia que dobla a la del adulto¹.

5.5.3. 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. 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. 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 (por ej. fostemsavir o ibalizumab).

La suspensión del TAR, el empleo de regímenes basados en ITIAN ó la monoterapia con 3TC o FTC² suelen acompañarse de deterioro inmunológico, por lo que se desaconsejan. Se desaconseja también añadir un único FAR activo a un régimen en FV, ya que probablemente conducirá a la rápida selección de nuevas MR.

5.5.4 Estrategia terapéutica en el niño en FV

Deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- El cambio de TAR por FV debe efectuarse precozmente para evitar la acumulación de MR, especialmente ante regímenes de baja barrera genética (ITINN y RAL).³
- Intentar **garantizar una adherencia óptima.**
- El nuevo TAR incluirá un mínimo **de 3 FAR activos de 2 familias distintas, cuando ello sea posible (Tabla 5)**, de acuerdo con las MR en el estudio genotípico y el historial previo de TAR.
- Se valorará combinar >3 FAR de >2 familias si el perfil de MR es sub-óptimo para ITIANs. En presencia de MR a ITIAN, se prefiere la combinación 3TC o FTC, junto con TDF o TAF, según ficha técnica, toxicidades previas y comorbilidades, y disponibilidad de combinaciones de dosis fija. Incluso en

presencia de la MR M184V, que confiere resistencia a 3TC y FTC, pero aumenta la sensibilidad a TDF y ZDV. Excepcionalmente, se puede sustituir TDF o TAF, por ZDV.

- Se priorizarán las combinaciones de dosis fija, que facilitan la adherencia, y los FAR con alta barrera genética (DRV potenciado; DTG o BIC). DTG se ha mostrado superior a combinaciones con ITINN o IP potenciado⁴. Actualmente, DTG está aprobado en comprimidos dispersables a partir de 3kg y 4 semanas de vida⁵. BIC está coformulado en pastilla única BIC/TAF/FTC; aunque no está aprobado en <18 años, existen datos de PK en > 6 años y 25 kg, que han llevado a su aprobación por la FDA⁶.
- Se valorará consultar con expertos.
- En todos los casos, se realizará un seguimiento cercano de la adherencia y la CVP en los meses siguientes al cambio de TAR.

Tabla 5. 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 + DTG o IP potenciado
2 ITIAN + 1 IP potenciado	2 ITIAN + DTG o IP potenciado si las MR lo permiten*, o ITINN si las otras opciones no son posibles y se garantiza la adherencia
2 ITIAN + 1 INI	2 ITIAN + 1 IP potenciado o DTG ^{&} o BIC si no se han usado previamente y ausencia de MR, o ITINN si las otras opciones no son posibles y se garantiza la adherencia
Fracaso virológico avanzado	Combinación que incluya al menos 3 FAR activos según estudio de MR; valorar incluir otros FAR/familias [#]

*El FV en el paciente que recibe IP potenciado suele asociar MR menores que pueden permitir mantener el IP/r reforzando la adherencia y con un control cercano de la CVP.

[&]En FV a INI, DTG debe administrarse dos veces al día.

[#]Enfuvirtida (ENF o T20; vía subcutánea en >6 años); maraviroc (MVC; antagonista coreceptor CCR5, debe comprobarse previamente el tropismo del virus⁷); otros ITINN: etravirina (ETR, ITINN que retiene cierta actividad si ≤2 MR a EFV/NVP⁸), o rilpivirina (RPV, aprobada en >12 años naïve).

Recomendaciones

1. El cambio del TAR por FV debe efectuarse precozmente para evitar la acumulación de MR, especialmente ante regímenes de baja barrera genética (ITINN y RAL). **(A-I)**
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 **(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 sin opciones terapéuticas, no se recomiendan esquemas basados únicamente en ITIANs, ni suspender el TAR, ni añadir un solo fármaco activo al régimen en FV. **(A-II)**

Referencias

- 1.- PLATO II. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 377:1580-7.
- 2.- 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.
- 3.- 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.
- 4.- Anna Turkova for the ODYSSEY/PENTA-20 Trial Team. Dolutegravir-base ART is superior to NNRTI/PI-based ART in children and adolescents. CROI, virtual edition; March 6-10, 2021; Abstract 174.
- 5.- EMA. Tivicay, ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_es.pdf
- 6.- 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.
- 7.- 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.
- 8.- Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med*. 2008; 9:883-96.

6. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

6.1. Adherencia

La adherencia al TAR es el determinante principal para conseguir una supresión virológica mantenida que garantice una mayor supervivencia y calidad de vida a los pacientes. Se define como una buena adherencia a la toma de medicación, cuando el TAR se cumple en un 95% de las tomas. Existen diferentes métodos para evaluar la adherencia^{1,2,3}.

1. Monitorización de la carga viral: se debe monitorizar con mayor frecuencia tras iniciar o modificar la pauta de TAR.
2. Evaluación de las dosis perdidas: preguntando al paciente o cuidador directamente acerca del número de dosis olvidadas en un periodo definido.
3. Analizar acerca del número y frecuencia de los fármacos que incluye la pauta.
4. Evaluación de las dificultades para la administración de la medicación.
5. Determinar las concentraciones plasmáticas de ARV: método fiable pero caro y no disponible de forma rutinaria⁴.
6. Registro de farmacia: no permite comprobar ingesta, pero es un método sensible y válido.

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. Se reserva para ciertas situaciones.
- **Apoyo por pares.** 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 el VIH, al conocer a otras personas en circunstancias similares a la suya, le ayude a normalizar con más facilidad su situación y tratamiento.

Recomendaciones

1. Las estrategias para maximizar la adherencia deben discutirse antes y/o en el momento de iniciar TAR y nuevamente antes de cada cambio de pauta. **(A-III)**
2. Se deben evaluar y promover el cumplimiento terapéutico en cada visita, y se deben explorar continuamente estrategias para mantener y/o mejorar la adherencia. **(A-III)**
3. Además del control de la carga viral, se debe utilizar al menos otro método para medir la adherencia al TAR. **(A-III)**
4. Siempre que sea posible, se deben prescribir regímenes antirretrovirales de una vez al día y reducir en lo posible el número de comprimidos. **(A-II)**
5. Con este fin, se deben elegir fármacos con los menores efectos secundarios posibles. **(B-III)**
6. Debe historiarse de forma minuciosa al paciente y padres o cuidadores para detectar precozmente los efectos secundarios al TAR y replantear un nuevo esquema de tratamiento si precisa. **(B-II)**
7. La monitorización de alteraciones neurocognitivas o psicológicas deberían ser evaluadas de forma rutinaria, permitiendo realizar un apoyo e intervención precoces **(B-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. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
- 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 del TAR son poco frecuentes y la mayoría no entrañan un riesgo vital, pero producen una importante morbilidad e influyen de forma importante en el cumplimiento terapéutico. 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 gastrointestinal

- Náuseas, vómitos: por todos los FAR pero principalmente por IP/r, por lo que se recomienda administrarlos con comida. Más frecuentes al inicio con mejoría progresiva en 6-8 semanas en casi todos los casos. En casos persistentes o graves valorar uso de antieméticos o cambio de FAR.
- Diarrea: por todos los FAR pero principalmente por IP/r. Inicio precoz y mejoría progresiva en 6-8 semanas en casi todos los casos. En casos persistentes o graves valorar cambio de FAR o modificaciones dietéticas, fármacos antidiarreicos como la loperamida o fibras solubles como el *psyllium*².
- Pancreatitis: por ITIAN o IP/r. Debe suspenderse el fármaco inmediatamente y no reintroducir.

Toxicidad hematológica

- Anemia (macrocítica) y neutropenia: principalmente por ZDV³. Suelen presentarse entre 4-6 semanas después del inicio del tratamiento. Si las citopenias son graves se recomienda cambiar por otro fármaco en cuanto sea posible (y en niños expuestos suspender 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 veces² 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 interrumpir el fármaco excepto por causas estéticas.

Toxicidad neurológica

- Síntomas neuropsiquiátricos: principalmente por EFV y parece estar relacionado con el polimorfismo del citocromo P450 (CYP) 2B6-G516G>T^{6,7}. Su espectro clínico es muy amplio, pero los síntomas más comunes son: trastornos del sueño (sueños anormales o vívidos, insomnio, somnolencia), **alteraciones de la coordinación cerebelar y del equilibrio**, mareos, dificultad de concentración, **convulsiones**, cefalea, irritabilidad y nerviosismo^{2,8}. Se aconseja administrar EFV por la noche, antes de irse a dormir, y mantener unas concentraciones plasmáticas por debajo de 4 mcg/ml. **Muchos de los síntomas pueden resolverse o disminuir en 2-4 semanas²**. Otro de los FAR que se relacionan con insomnio, depresión y cefaleas son DTG⁹, RPV, RAL¹⁰ y **BIC²**. 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.

Toxicidad cutánea

- Erupción cutánea: se puede producir con cualquier FAR, pero parece que los más frecuentemente relacionados son los ITINN. La erupción suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento. Si el exantema es leve, el tratamiento es la observación, pudiéndose administrar antihistamínicos en caso necesario 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. **Requieren suspender el FAR y no reintroducirlo.**
- Síndrome de DRESS: raro, asociado principalmente a DRV, DTG, EFV, ETR, NVP, RAL y RPV. Requiere suspender el FAR y no reintroducirlo.
- 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)¹¹ 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 recomendando en este momento su supresión inmediata, **sin posibilidad de reintroducción.**

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 comprende en primer lugar las medidas dietéticas y modificaciones del estilo de vida y en algunos casos el uso de hipolipemiantes. En caso de resistencia a la insulina o diabetes mellitus en pacientes con ZDV, se recomienda cambiar de FAR².
- Anomalías de la distribución de la grasa corporal y ganancia de peso: la lipohipertrofia central se asocia principalmente al uso de IP y EFV. En caso de aparecer, se recomiendan medidas dietéticas y modificación del estilo de vida, o valorar cambio a INI. La lipoatrofia facial/periférica se asocia a ITIAN timidínicos como la ZDV, con lo que la mejor estrategia es evitarlos en el TAR. Todos los regímenes de FAR pueden provocar un aumento de peso significativo, que parece ser más pronunciado con DTG, BIC y TAF. Se recomienda iniciar el control de las mismas con medidas dietéticas y modificación del estilo de vida¹².
- Nefrotoxicidad: principalmente por TDF¹³. Se recomienda la monitorización de la función renal (aclaramiento de creatinina, fosfato sérico, proteinuria y glucosuria) antes del tratamiento con TDF, cada cuatro semanas inicialmente, y después cada tres meses. Considerar cambio de FAR si se produce. TAF produce menos nefrotoxicidad que TDF.
- Litiasis renal: Descrita inicialmente por IDV, se han descrito casos también en niños tratados con ATV, especialmente si asociado a TDF¹⁴. Manejo con hidratación y control de dolor. Valorar cambio de FAR.
- 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. Considerar cambio de FAR (por ejemplo TAF en vez de TDF) y tratamiento con vitamina D3 para aumentar concentraciones séricas de hidroxicalciferol a >30 ng/mL².
- Toxicidad mitocondrial (hiperlactatemia y acidosis láctica): Principalmente por ITIAN, sobre todo ddl y d4T (que ya no se recomiendan) y ZDV en menor medida^{2,16}. En el caso de aparecer síntomas compatibles (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 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).

Recomendaciones

1. *En caso de reacción adversa grave, se debe suspender el tratamiento inmediatamente. (A-III)*
2. *Se recomienda que, una vez resueltos los síntomas, en la mayoría de los casos se pueden reiniciar los FAR de forma simultánea sustituyendo el fármaco causante de la toxicidad por otro adecuado. (A-II)*
3. *La toxicidad y la medicación presuntamente responsable deben documentarse en la historia clínica del paciente y se debe advertir al cuidador y al paciente de la toxicidad relacionada con el fármaco. (A-III)*
4. *La reducción de la dosis por lo general, no es una opción recomendada para el manejo de la toxicidad antirretroviral (A-II).*

Referencias

- 1.- Domingo P, Lozano F. Management of antiretroviral drug toxicity. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:535-44.
- 2.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PedARV_GL.pdf. [Fecha de acceso 31 de mayo de 2021]
- 3.- 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.
- 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.- Bolton Moore C, Capparelli EV, Samson P, *et al.* CYP2B6 genotype-directed dosing is required for optimal efavirenz exposure in children 3-36 months with HIV infection. *AIDS.* 2017;31(8):1129-1136.

7.- Desta Z, Gammal RS, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):726-733.

8.- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/efavirenz>. Consultado el 02/06/2021.

9.- 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.

10.- Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, et al. Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir. *AIDS.* 2011; 25:725-727.

11.- 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.

12.- Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1379-1389.

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

16.- Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:8-12.

6.3. Interacciones farmacológicas

La mayoría de los FAR, en especial los ITINN, los IP y **EVG/c**, 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, ITINN e INI), pero también otras como proteínas transportadoras (p-glicoproteínas: IP) o (glucotransferasas: INI).²

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 entrenado en ARV en el equipo multidisciplinar².

En este capítulo se incluye un resumen de las interacciones más relevantes los fármacos más comunes ¹⁻⁴ (sólo se incluyen FAR aprobados en niños y con un uso amplio en nuestro medio) en las siguientes **Tablas 6 y 7**, 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>

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 (<http://www.ema.europa.eu/>, <https://www.aemps.gob.es/>).

Referencias

- 1.- Saavedra-Lozano J. Interacciones farmacológicas. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2011; 24:125-131
- 2- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Infection, Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado 09/06/2021
- 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: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/pediatricguidelines.pdf>. Consultado 09/06/2021
- 4- HIV drug interactions website. University of Liverpool. <https://www.hiv-druginteractions.org/>

Tabla 6. Interacciones medicamentosas más significativas de los FAR más utilizados en pediatría con otros medicamentos.

Fármaco	Contraindicaciones ¹	Otras interacciones potenciales ²
ITIAN		
ZDV	Ribavirina	AVQ-PRG, doxorubicina, fluconazol, ganciclovir, valganciclovir, valproico
3TC		
FTC		
ABC		
TDF	Adefovir	Ganciclovir, valganciclovir, nefrotóxicos, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir
TAF	Adefovir, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan, rifampicina, rifabutina, rifapentina,	

IP	amiodarona, bedaquilina , clopidogrel , derivados de ergotamina, flecainida, glecaprevir/pibrentasvir , hierba de S. Juan, lovastatina, midazolam VO, pimozida, rifampicina, rifapentina, simvastatina, salmeterol	Anticonceptivos hormonales, antidepresivos tricíclicos, ART-LMF , benzodiacepinas, beta-bloqueantes, budesonida, Ca antagonistas, carbamazepina, ciclosporina, claritromicina, colchicina, dexametasona, digoxina, eslicarbazepina , etosuximida , everolimus , fenitoína, fenobarbital, fentanilo , fluticasona, estatinas (pitavastatina y pravastatina son los que menos interacciones presentan), isavuconazol , itraconazol, lamotrigina , mefloquina , mometasona , metilprednisolona, oxcarbazepina, oxicodona, posaconazol, prednisona, rifabutina (contraindicada si IP/c), salmeterol, sirolimus, tacrolimus, tramadol , valproico , voriconazol, warfarina
ATV/r		Antiácidos, IBP, IH2, AVQ-PRG, ,
ATZ/c	Atorvastatina , carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Antiácidos , IBP, IH2, ART-LMF
DRV/r		Paroxetina, pravastatina, sertralina, omeprazol
DRV/c	carbamazepina, fenobarbital, fenitoína,	
LPV/r		AVQ-PRG, bupropion
ITINN	Hierba de S. Juan, sofosbuvir/velpatasvir (excepto con RPV)	ART-LMF (excepto con RPV), Ca antagonistas (excepto con RPV), ciclosporina (excepto RPV), claritromicina, dexametasona, eslicarbazepina , estatinas (atorvastatina, lovastatina, simvastatina, excepto con RPV), rifabutina, sertralina (excepto RPV), sirolimus/tacrolimus/ everolimus (excepto RPV), warfarina
EFV	bedaquilina , derivados ergotamina, glecaprevir/pibrentasvir , midazolam, pimozida	Alprazolam, anticonceptivos hormonales, AVQ-PRG, bupropion , , carbamazepina, clopidogrel , diazepam , etosuximida , fenitoína, fenobarbital, fluvastatina, isavuconazol , itraconazol, ketoconazol, lamotrigina, pravastatina, posaconazol, rifampicina, voriconazol
ETR	bedaquilina , carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, glecaprevir/pibrentasvir , pimozida , rifampicina, rifapentina	Alprazolam, clopidogrel , diazepam, fluconazol, etosuximida , fluvastatina, midazolam , isavuconazol , itraconazol
NVP	ketoconazol, pimozida , rifampicina , rifapentina	Alprazolam, , bupropion , carbamazepina, diazepam , etosuximida , fenitoína, fenobarbital, fluconazol, isavuconazol , itraconazol, midazolam , voriconazol
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). Eslicarbazepina
DTG	Hierba de San Juan	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, metmorfina, oxcarbazepina, rifampicina, rifapentina
RAL		Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina
EVG/c	Carbamazepina, clopidogrel , derivados de ergotamina, fenitoína, fenobarbital, Hierba de San Juan, ledipasvir/sofosbuvir , lovastatina, midazolam VO, pimozida, rifabutina, rifampicina, rifapentina, salmeterol, simvastatina, triazolam	Antiarrítmicos, anticonceptivos orales, antifúngicos azoles, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores serotonina (menos sertralina), atorvastatina , budesonida, betabloqueantes, Ca antagonistas, dexametasona, diazepam, etosuximida , fentanilo , fluticasona, mometasona ,

		midazolam IV, oxcarbazepina, prednisona, warfarina
BIC	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, oxcarbazepina, rifabutina, rifapentina	Metformina, dexametasona, rifampicina

¹ **Fármacos contraindicados.**

² **Precaución: consultar guías terapéuticas o ficha técnica.**

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

Tabla 7. Posibilidad de combinación de FAR según interacciones entre ellos

Libres	Con ajuste	Contraindicadas
– DRV/r – ETR ¹	– DRV/r – EFV ⁴	– ATV con EFV o TDF ⁹
– DRV/r – NVP	– LPV/r con EFV o NVP ⁵	– ATV o ATV/r o ATV/c con NVP
– LPV/r o ATV/r – ETR	– DTG - ETR ⁶	– ATV o ATV/c con ETR
– ATV o DRV/r o DRV/c o LPV/r con RPV	– DTG con EFV o NVP ⁷	– DRV/c con EFV, ETR o NVP
– ATV o DRV/r o DRV/c o LPV/r con DTG o RAL	– ATV o DRV/r o DRV/c o LPV/r con TDF ⁸	– EVG/c con EFV, ETR, NVP o RPV
– RAL con EFV o ETR ²		– BIC con ATV, ATV/r, ATV/c, EFV, ETR o NVP
– RAL – NVP		– 3TC – FTC
– RAL o BIC con RPV		– TDF – TAF
– ZDV, 3TC, FTC, ABC, TDF entre sí ³		– COBI – RTV

¹A pesar de disminuir la concentración de ETR se mantiene eficacia y seguridad, sin ajuste de dosis. ² Posible disminución niveles de RAL. ³ Excepto 3TC-FTC. ⁴ Monitorizar estrechamente, considerar niveles. ⁵ Aumentar dosis de LPV/r un 25% (33% si solución). ⁶ Sólo si se combina con ATV/r, DRV/r o LPV/r. ⁷ Evitar si se sospechan resistencias a inhibidores de la integrasa. ⁸ Monitorizar toxicidad. ⁹ Utilizar siempre con ATV/r.

7. SITUACIONES ESPECIALES

7.1 Infección aguda por el VIH.

Se denomina infección aguda por el VIH (IAVIH) a la fase inicial de la enfermedad tras el contagio y hasta la aparición de anticuerpos VIH (Ac-VIH). Durante este periodo (2-4 semanas) se produce una replicación y diseminación rápida del virus que se traduce por una elevada viremia en sangre, con probable formación de los reservorios responsables de la perpetuación de la infección. Durante la IAVIH pueden detectarse antígeno (Ag) p24 y/o ARN/ADN VIH en sangre, siendo la detección de Ac-VIH negativa o indeterminada¹⁻⁴.

7.1.1 Infección aguda por el VIH tras la infección fuera del periodo perinatal

La IAVIH se produce generalmente en adolescentes tras contacto sexual y, en mucho menor porcentaje en nuestro medio, por vía parenteral. Suele cursar de manera asintomática (10-60%) o con manifestaciones inespecíficas (fiebre, linfadenopatías, exantema, artralgias y mialgias, diarrea o úlceras) ³⁻⁷. A este cuadro clínico “mononucleosis-like” producido durante la IAVIH se le denomina **síndrome retroviral agudo** y cursa con una disminución transitoria de los linfocitos CD4+, inversión CD4:CD8, y una elevada replicación viral (> 100.000 copias/ml)^{3,8,9}.

Debe existir un alto índice de sospecha de esta infección en adolescentes con sintomatología compatible, incluso sin que refieran conductas de riesgo asociadas ^{10,11}. En caso de sospecha de IAVIH se debería realizar una serología frente al VIH (que incluya detección de Ag p24 y Ac-VIH: mayor sensibilidad y positivización entre 15-20 días tras exposición) y, en caso de resultado indeterminado o negativo, valorar una prueba confirmatoria y carga viral ^{1,12}. En caso de contacto muy reciente, la prueba de elección será la detección de ARN VIH en sangre, debiendo realizar posteriormente serología para confirmar seroconversión¹.

Diferentes estudios indican que el TAR precoz (**iniciado lo antes posible, tras confirmar la infección y sin esperar la seroconversión**) en estos pacientes conlleva beneficios inmunológicos y virológicos, disminuye el tamaño de los reservorios y preserva el sistema inmune a largo plazo. Además, disminuye la diseminación del virus y la selección de mutaciones de resistencia viral^{1,3,13-17}. Es especialmente importante iniciar el TAR inmediatamente en IAVIH si: a) es sintomática, b) existe afectación neurológica o se acompaña de eventos clínicos B o C; c) es prolongada o d) en caso de embarazo¹⁸.

Asimismo, **es muy importante asegurar la adherencia al tratamiento**. Siendo conscientes de la dificultad que conlleva asumir el diagnóstico de infección aguda por VIH en adolescentes, se podría elegir, en ciertas circunstancias, retrasar el inicio del tratamiento según factores clínicos o psicosociales, mientras se acepta la situación y se prepara al paciente y la familia. Es necesario la existencia de equipos multidisciplinares para el cuidado y seguimiento del adolescente infectado para asegurar la adherencia al tratamiento y hacerles conscientes de su transmisibilidad.

7.1.2 Infección aguda por transmisión vertical.

El niño con infección por transmisión vertical es un buen ejemplo de infección

aguda, ya que esta se produce generalmente durante el final del embarazo o en el parto. El inicio del TAR debe ser inmediato, ya que esto **mejora la supervivencia, el crecimiento y neurodesarrollo de los niños**^{19,22}. Además, los estudios demuestran que, **cuanto más precoz es el TAR, más pequeño es el reservorio viral**²³⁻²⁶ y **más lenta es la progresión**, lo que abre la puerta a tratamientos complementarios, como las vacunas terapéuticas en niños con infección tratada precozmente.

Recomendaciones

1. **Cuando se sospeche IAVIH, además de métodos serológicos, se recomienda la detección de ARN VIH en sangre para establecer el diagnóstico (AII).**
2. **Todo paciente con IAVIH debería iniciar tratamiento antirretroviral (A-I) que, en la actualidad, se recomienda mantener de forma indefinida (A-II).**
3. *Se recomienda el diagnóstico y tratamiento precoces de la infección aguda en el adolescente por sus beneficios virológicos e inmunológicos, además de disminuir la transmisión del virus. Es básico la existencia de un equipo multidisciplinar para el cuidado y seguimiento del adolescente infectado para asegurar la adherencia al tratamiento (A-II).*
4. *El tratamiento **muy** precoz en el niño infectado por transmisión vertical es muy recomendable, por el beneficio clínico (**mejora supervivencia, crecimiento y neurodesarrollo**) y 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: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PediatricGuidelines.pdf>
- 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. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1943-54.
- 5.- 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.
- 6.- Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2017; 19:37. doi: 10.1007/s11908-017-0588-3.

- 7.-Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, et al. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:1013-21.
- 8.- 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.
- 9.- Cooper DA, Tindall B, Wilson EJ, et al. Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1988;157(5):889.
- 10.- 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.
- 11.- 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.
- 12.-Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>
- 13.- Simms V, Rylance S, Bandason T, et al. CD4+ cell count recovery following initiation of HIV antiretroviral therapy in older childhood and adolescence. *AIDS*. 2018; 32(14):1977-1982.
- 14.- 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(10):1529-38.
- 15.- 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; 79:510-518.
- 16.- 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.
- 17.- 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.
- 18.- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version 10.1, October 2020. Disponible en: [guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf](https://www.eacsociety.org/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf) (eacsociety.org)
- 19.- 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.
- 20.- Benki-Nugent S, Wamalwa D, Langat A, et al. Comparison of developmental milestone attainment in early treated HIV-infected infants versus HIV-unexposed infants: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):24.
- 21.- Jantarabenjakul W, Chonchaiya W, Puthanakit T, et al. Low risk of neurodevelopmental impairment among perinatally acquired HIV-infected preschool children who received early antiretroviral treatment in Thailand. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(4): e25278.
- 22.- Laughton B, Naidoo S, Dobbels E, et al. Neurodevelopment at 11 months after starting antiretroviral therapy within 3 weeks of life. *South Afr J HIV Med*. 2019;20(1):1008.
- 23.- Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and Highly Suppressive Antiretroviral Therapy Are Main Factors Associated with Low Viral Reservoir in European Perinatally HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 79(2):269-276.
- 24.- Veldsman KA, Janse van Rensburg A, Isaacs S, et al. HIV-1 DNA decay is faster in children who initiate ART shortly after birth than later. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(8): e25368.
- 25.- Garcia-Broncano P, Maddali S, Einkauff KB, et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. *Sci Transl Med*. 2019; 11(520): eaax7350.

26.- 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(7):1169-1178.

7.2 Infección por el VIH-2.

Se han identificado dos tipos del 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 linfocitos T CD4+, y menores niveles de carga viral plasmática. 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 infectadas 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. 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 deben utilizarse.

Los hijos de mujeres con el VIH-2 deben recibir un régimen de profilaxis con al menos ZDV durante 4 semanas; no debe utilizarse como parte de la profilaxis o tratamiento si estuviera indicado nevirapina pues no tiene actividad frente al VIH-2. Para el estudio de la transmisión vertical concomitantemente deben realizarse test virológicos específicos de VIH-2.

Se debe realizar un test de ARN de VIH-2 cuantitativo antes del inicio de TAR. A falta de datos concluyentes en pacientes naive portadores de infección por VIH-2 con o sin coinfección VIH-1, la terapia inicial debe incluir un inhibidor de la integrasa y 2 ITIAN.

Como régimen alternativo se puede ofrecer un inhibidor de la proteasa potenciado activo frente a VIH-2 (darunavir o lopinavir) y 2 ITIAN.

Para el tratamiento de las gestantes monoinfectadas o mujeres con el VIH-2 con intención de embarazo, son opciones terapéuticas: dolutegravir (independientemente del trimestre), raltegravir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir más dos ITIAN; abacavir más lamivudina (3TC); o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) más emtricitabina o 3TC. Otra alternativa es ZDV más 3TC.

Para valorar la respuesta terapéutica deben emplearse periódicamente un test de ARN VIH-2, el recuento de linfocitos T CD4+ y la valoración o clasificación clínica. A diferencia de los portadores de VIH-1, se debe continuar realizando recuentos periódicos de linfocitos T CD4+ incluso si la carga viral está suprimida, porque la progresión de la enfermedad puede ocurrir a pesar de presentar una carga viral indetectable.

Las personas con el VIH-2 pueden desarrollar mutaciones virales asociadas a resistencias a inhibidores de la integrasa, IPs o ITIAN cuando reciben TAR. Sin embargo, no existen test de resistencia antirretroviral genotípicos o fenotípicos aprobados para uso clínico ^{6,7,8,9}.

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 e inhibidores de la fusión están contraindicados para el tratamiento de la infección por el VIH-2 por no ser eficaces y NVP no debe emplearse para profilaxis de la TV de gestantes infectadas por 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 2021.
- 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 TAR 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 adultos².

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, en adultos, mejora la supervivencia de forma significativa³.

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 pronóstico⁴. 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. La idea de retrasar el inicio del TAR hasta superar la fase más crítica, es para que la situación clínica del paciente mejore, así como la tolerancia enteral a la medicación antirretroviral y así asegurar una adecuada biodisponibilidad.

Recomendaciones

1. *En niños con el VIH con IO no-TB, se debe emplear el mismo TAR de inicio 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

2.- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at: [Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children](#)

3.- 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.

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

7.3.2. TAR y tuberculosis

La infección por el VIH aumenta considerablemente el riesgo de progresión de la infección a la enfermedad tuberculosa, tanto en niños como adultos¹.

El tratamiento de la infección latente tuberculosa se realizará con los mismos fármacos y la misma duración que en el caso del paciente sin infección por el VIH, pero teniendo en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con los antirretrovirales como una consideración a la hora de elegir el mejor régimen.

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

Para los niños que ya reciben TAR, se debe revisar el régimen de FAR para minimizar las toxicidades potenciales y las interacciones medicamentosas².

Las interacciones entre los FAR y los 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 IP y la NVP³. 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 rifampicina⁴. La interacción entre rifampicina y efavirenz y los ITIAN no resulta clínicamente significativa y por tanto no requiere ajuste de dosis⁵. Una excepción la constituye TAF porque la rifampicina disminuye su concentración plasmática un 55%⁶.

En el caso de que se puedan usar inhibidores de la integrasa, RAL o DTG, (según la edad del paciente) son una buena opción como FAR por su menor interacción medicamentosa. En el caso del uso concomitante de RAL y rifampicina, hay datos farmacocinéticos en lactantes desde las 4 semanas de edad que demuestran exposiciones adecuadas en regímenes de RAL en presentación de comprimidos masticables (pueden triturarse) a dosis de 12 mg/kg/dosis, dos veces al día, que corresponde a una dosis doble de la habitual^{7,8,9}. Respecto al uso concomitante de rifampicina y DTG, también existen datos de farmacocinética en el rango de edad entre 6 y 18 años. En base a ellos la administración de DTG pasaría de una vez al día a cada 12h¹⁰. Así, en adultos, la dosis sería DTG 50 mg cada 12 horas para el tratamiento de

la coinfección VIH/TB¹¹. No se recomienda Bictegravir por sus importantes interacciones con rifampicina¹².

En los últimos años, varios ensayos clínicos han permitido tener más información sobre cuál es el mejor momento de empezar el TAR en niños y adolescentes sin tratamiento previo frente a la tuberculosis pulmonar. En general, se recomienda el inicio del tratamiento para la misma primero, antes del inicio del TAR, iniciando el TAR dentro de las 2 a 8 semanas posteriores. Sin embargo, se ha observado que en pacientes gravemente inmunodeprimidos no debe demorarse el inicio de TAR^{8,13,14}.

El momento de iniciar el TAR en caso de tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo controvertido por el potencial efecto devastador del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI, del que se hablará a continuación) en SNC¹⁵. El panel de expertos de GeSIDA y del Plan Nacional sobre el Sida recomienda demorar el inicio de TAR hasta las 8 semanas en caso de meningitis tuberculosa, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+⁸.

Tras el inicio de la medicación antirretroviral y el aumento de los linfocitos T CD4+, es posible que se produzca un SIRI con aumento o aparición de nuevos síntomas o signos¹⁶. En presencia de SIRI no se recomienda retirar el TAR ni el tratamiento antituberculoso. Se suelen usar corticosteroides para las formas más graves, aunque no hay mucha evidencia que respalde su utilización^{15,17}.

Recomendaciones

1. *En el tratamiento de la infección tuberculosa latente en niños con el VIH habrá que tener en cuenta las interacciones entre el TAR y el tratamiento antituberculoso. (A-III)*
2. *El tratamiento de la tuberculosis en niños con el VIH se realizará con cuatro fármacos (HRZE) durante 2 meses (fase intensiva), seguido de 4-7 meses de HR (fase de continuación). En caso de sensibilidad conservada a fármacos de primera línea se puede evitar o interrumpir la administración de etambutol. Se recomienda realizar tratamiento directamente observado. (A-II)*
3. *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)*

4. En niños con el VIH e inmunosupresión grave **que no reciben TAR**, se recomienda iniciar el TAR a las dos semanas de inicio del tratamiento de la tuberculosis. **(A-II)**
5. En niños con el VIH e inmunosupresión moderada **que no reciben TAR** se recomienda iniciar el TAR una vez finalizada la fase de intensificación del tratamiento de la tuberculosis **(8 semanas)**. **(A-II)**
6. En niños con meningitis tuberculosa con el VIH se recomienda demorar el inicio de TAR hasta las 8 semanas, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+. **(AI)**
7. En niños entre las 4 semanas hasta los 3 años de edad con el VIH en tratamiento antituberculoso, se recomienda iniciar o cambiar a un régimen de TAR que incluya RAL en comprimidos masticables (dosis doble cada 12 horas). **(A-II)**
8. En niños entre 3 y 6 años con con el VIH en tratamiento antituberculoso, se recomienda iniciar o cambiar a un régimen TAR que incluya EFV o como tratamiento alternativo RAL en comprimidos masticables a dosis doble cada 12 horas. **(A-II)**
9. En niños mayores de 6 años con el VIH en tratamiento antituberculoso, se recomienda iniciar o cambiar a un régimen TAR que incluya DTG (dosis cada 12h). **(A-I)** Como tratamientos alternativos considerar EFV o RAL. **(A-II)**
10. Se recomienda suplementar con piridoxina (1-2 mg/kg/día, dosis máxima 50 mg/día) a todos los niños infectados por el VIH que estén tomando isoniazida **(AII)** o cicloserina **(AIII)**.

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.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PedARV_GL.pdf. [Fecha de acceso 31 de mayo de 2021]
- 3.- 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.
- 4.- 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 Dec 6;S2352-3018(18)30293-5. Online ahead of print.

- 5.- 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.
- 6.- Cerrone M, Alfari O, Neary M, *et al.* Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74:1670-78.
- 7.- Krogstad P, Samson P, Acosta EP, *et al.* For the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical trials Network P1101 Team. Pharmacokinetics and safety of raltegravir-containing regimen in children aged 4 weeks to 2 years living with human immunodeficiency virus and receiving rifampin for tuberculosis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 Mar 26; 10(2):201-204.
- 8.- Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. 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 2020**). Disponible en https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1_e_TAR_2020.pdf. [Fecha de acceso septiembre de 2021]
- 9.- Meyers T, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S, Marillo L, Denson K, Hovind L, Sise T, Teppler H, Mathiba SR, Masenya M, Hesseling A, Cotton MF, Krogstad P; IMPAACT P1101 Team. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis. *AIDS.* 2019 Nov 15;33(14):2197-2203.
- 10.- Waalewijn H, Mujuru HA, Amuge P, *et al.* and the ODYSSEY-trial team. Adequate dolutegravir exposure dosed BID with rifampicin in children 6 to < 18 years. 27th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2020. Abstract 847.
- 11.- 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.
- 12.- Custodio JM, West SK, Collins S, *et al.* Pharmacokinetics of Bictegravir administered twice daily in combination with rifampin. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 34.
- 13.- 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.
- 14.- 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.
- 15.- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatics.pdf. [Fecha de acceso septiembre de 2021]
- 16.- 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.
- 17.- Weld ED, Dooley KE. State-of-the-Art Review of HIV-TB Coinfection in Special Populations. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Dec;104(6):1098-1109.

7.3.3. Hepatopatías (VHB, VHC, cirrosis hepática)

Cribado de hepatitis virales

Actualmente la comorbilidad hepática más frecuente en los pacientes con el VIH no son las coinfecciones virales, sino el hígado graso no alcohólico que puede evolucionar a esteatohepatitis. Esta comorbilidad muy bien estudiada en el adulto, es menos conocida en la población pediátrica necesiándose ampliar la información para valorar su repercusión a largo plazo¹.

En todos los niños y adolescentes con el VIH se debe realizar cribado de coinfecciones por virus hepatotropos, incluyéndose serologías para VHC y VHB.

Debe estudiarse la inmunidad frente a VHB y VHA y si no existieran títulos de Ac protectores, se recomienda inmunización frente a ambos².

La coinfección VIH/VHC en la gestante ha descendido con el paso del tiempo, siendo las tasas de transmisión materno-infantil del VHC en las mujeres que reciben TAR cada vez más bajas³. Se necesitan estrategias para eliminar la transmisión vertical del VHC, una de ellas sería poder detectar la infección VHC preconcepcional y ofrecer un tratamiento erradicador de la misma.

En los hijos de madres coinfectadas por el VIH/VHC, se debe realizar estudio de transmisión del virus de la hepatitis C 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.

Coinfección por virus hepatotropos. VHC y VHB.

La coinfección por virus hepatotropos incrementa el riesgo de daño hepático y la progresión a cirrosis. Así, si bien el TAR es universal, 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.

Actualmente los fármacos usados en el TAR son mucho más seguros que los fármacos que se empleaban hace años, siendo muy raro que un paciente mantenga hoy FAR de primera línea que se deberían evitar, tales como (d4T, ddl, NVP, dosis plenas de RTV, AZT, Tipranavir/ritonavir),^{5, 6}. La familia de FAR más ventajosa en los pacientes con hepatopatía son los INI ya que han demostrado una buena tolerabilidad y así p ej en el caso de RAL su metabolismo no depende del citocromo⁷.

En relación a las interacciones entre el TAR y los tratamientos de acción directa empleados en la hepatitis C, se deben consultar las webs de interacciones para evitar fracasos y toxicidades (<https://www.hiv-druginteractions.org>).

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 que nos indicará la evolución.

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

Si bien la infección por VHC no parece tener efecto en la progresión de la infección por el VIH⁸, se ha visto que la afectación hepática debida a la coinfección por el VHC en pacientes con el VIH progresa de forma más acelerada al llegar a la adolescencia en comparación con los pacientes mono infectados por VHC⁹. En la actualidad la disponibilidad de los fármacos de acción directa frente al VHC ha revolucionado el manejo de la hepatitis por virus C, pues permiten un tratamiento erradicador de entre 12 y 24 semanas según el genotipo¹⁰. La experiencia de tratamiento en población coinfectada de forma perinatal demuestra eficacia sin efectos adversos¹¹. Dada la morbilidad que supone la infección por el virus de la hepatitis C, hoy en día, en los niños coinfectados VIH/VHC, se debe considerar el tratamiento del VHC cuando se diagnostique, en función de la afectación que se encuentre y a ser posible antes de llegar a la adolescencia¹².

Coinfección por el VHB

Los niños coinfectados por VIH/VHB deben recibir TAR que incluya 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 ZDV 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 con el VIH se debe realizar cribado de coinfecciones por virus hepatotropos, incluyéndose serologías para VHC y VHB. **(C-III)**
2. Si bien la indicación para iniciar TAR es actualmente universal en todos los niños con el VIH, la coinfección por virus hepatotropos (VHC y VHB) debería considerarse una nueva indicación de inicio urgente en los pacientes. **(A-III)**
3. Los pacientes coinfectados por el VHC o VHB, deben vacunarse frente al VHA, si carecen de Ig G frente al VHA y comprobar la respuesta protectora tras la inmunización. **(C-III)**
4. 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 menos hepatotóxicos. **(C-III)**
5. El paciente con hepatitis C debe recibir tratamiento con fármacos de acción directa. **(C-III)**
6. El TAR del paciente coinfectado por el VIH y el VHB debe incluir FAR activos frente a ambos virus: 3TC o FTC y TDF o TAF. **(C-III)**
7. Debe evitarse la interrupción de fármacos activos frente al VHB, pues puede causar reactivación de la VHB. **(A-II)**
8. En pacientes coinfectados por el VHB en los que por cualquier motivo se suspenda 3TC, FTC, TDF o TAF, se debe incluir en el TAR otro fármaco con actividad anti-VHB. **(C-III)**
9. 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.- Sudjaritruk T, Bunupuradah T, Aupibul L, et al; NAFLD Study Group. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis among perinatally HIV-monoinfected Asian adolescents receiving antiretroviral therapy. PLoS One. 2019 Dec 19;14(12): e0226375.
- 2.- Vacunación en niños infectados por el VIH. En manual de vacunas en línea de la AEP. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-15>

- 3.- Domínguez-Rodríguez S, Prieto L, Fernández McPhee C, et al; Madrid Cohort of HIV-infected mother-infant pairs. Perinatal HCV Transmission Rate in HIV/HCV Coinfected women with access to ART in Madrid, Spain. PLoS One. 2020 Apr 9;15(4): e0230109.
- 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.- Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol 2006;44:S132-39.
- 6.- 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.
- 7.- 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 2020). Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
- 8.- Fernández-McPhee C, Sainz T, Mellado MJ, et al. Effect of Hepatitis C Virus Coinfection on the Progression of Vertically Acquired Human Immunodeficiency Virus Infection During Childhood and Adolescence. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Apr 30;9(2):232-235.
- 9.- Sainz T, Fernández McPhee C, Domínguez-Rodríguez S, et al; Pediatric National AIDS Research Network of Spain (CORISPE) integrated in the Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP). Longitudinal evolution of vertically HIV/HCV-co-infected vs HCV-mono-infected children. J Viral Hepat. 2020 Jan;27(1):61-67.
- 10.- Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018. Accesible en: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf (accedido el 06/07/2021).
- 11.- Carrasco I, Sainz T, Frick MA, et al ; the Pediatric National AIDS Research Network of Spain (CoRISpe) integrated in the Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP). Response to direct-acting antivirals for hepatitis C treatment in vertically HIV/HCV co-infected patients. J Viral Hepat. 2020 Sep;27(9):955-958.
- 12.- Indolfi G, Giannini EG. Hepatitis C virus therapy in children: No one should be left behind. Liver Int. 2020 Feb; 40(2):283-285.

8. COSTE COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES

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 con 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 8, 9 y 10** se detallan los costes de los antirretrovirales aprobados en niños y adolescentes. **Estas tablas no representan una guía de dosificación sino una referencia orientativa del coste de las diferentes terapias disponibles.**

Tabla 8. Coste de los fármacos antirretrovirales comercializados en España y aprobados en niños hasta los 6 años.

Rango edad	Familia AR	AR	Medicamento	Coste/mg (PVL+4% IVA - Dto oficial)	Pauta posológica	Coste/día* (PVL+4% IVA - Dto oficial)	
< 1 año	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg QD	0,19 €/kg	
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019	6 mg/kg QD	0,12 €/kg	
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	5 mg/kg BID (>3 meses)	0,08€/kg	
		AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,004	12mg/kg BID (4-9 kg)	0,10 €/Kg	
	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	
1-3 años	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg/día	0,19 €/kg	
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019	6 mg/kg QD	0,12 €/kg	
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	10 mg/kg QD	0,08 €/kg	
		TDF	TDF 33mg/g gránulos 60g	0,038	6,5 mg/kg QD	0,25 €/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 100 mg comp	0,016	200/50mg BID (15-25kg o 0,5-0,9 m2)	6,41 €	
InInt	RAL	RAL 25mg comp masticables	0,028	75mg BID (11-14 kg)	4,15 €		
		RAL 100mg comp masticables		100mg BID (14-20 kg)	5,53 €		
3-6 años	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg QD	0,19 €/kg	
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019	6 mg/kg QD	0,12 €/kg	
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	10 mg/kg QD	0,08 €/kg	
		TDF	TDF 33mg/g gránulos 60g	0,038	6,5 mg/kg QD	0,25 €/kg	
		AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,004	9 mg/kg BID (9-30kg)	0,08 €/kg	
	ITINN	EFV	NVP	NVP 10mg/ml sol oral 240ml	0,005	150mg/m2 BID	1,57 €/m2
			200mg QD (7,5-15kg)	0,008	1,70 €		
			250mg QD (15-20kg)		2,12 €		
	300mg QD (20-25kg)	2,54 €					
	350mg QD (25-32,5kg)	2,97 €					
	IP	LPV/r	LPV/r 100mg comp	0,016	300/75 mg BID (25-35kg)	9,62 €	
DRV/r			DRV/r	0,017	220mg/32mg ritonavir BID (11-12kg) 240mg/40mg ritonavir BID (12-13kg)	7,8-8,6€	
InInt	RAL	RAL 25mg comp masticables	0,028	150mg BID (20-28 kg)	8,30 €		
		RAL 100mg comp masticables		200mg BID (28-40 kg)	11,06 €		

* 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 abril de 2021. Estos precios pueden verse modificados por ofertas comerciales.

Tabla 9. Coste de los fármacos antirretrovirales comercializados en España y aprobados en niños hasta los 12 años.

Rango edad	Familia AR	AR	Medicamento	Coste/mg* (PVL+4% IVA - Dto oficial)	Pauta posológica	Coste/día* (PVL+4% IVA - Dto oficial)
6-12 años	ITIAN	ABC	ABC 20mg/ml sol oral 240ml	0,011	16 mg/kg QD	0,19 €/kg
		FTC	FTC 10mg/ml sol oral 170ml	0,019	6 mg/kg QD	0,12 €/kg
		3TC	3TC 10mg/ml sol oral 240ml	0,007	10 mg/kg QD	0,08 €/kg
			3TC 150mg cáp		150mg QD	1 €
		TDF	TDF 123 mg comp	0,038	6,5 mg/kg QD	0,25 €/kg
			TDF 163 mg comp	0,038		
			TDF 204 mg comp	0,038		
	TDF 245 mg comp		0,023			
	AZT	AZT 10mg/ml sol oral 200ml	0,004	9 mg/kg BID (9-30kg)	0,10 €/kg	
		AZT 250mg cáp	0,002	250 BID (> 30kg)	1,1 €	
	ITINN	NVP	NVP 200mg comp/ NVP 400mg comp liberación prolongada	0,005	150mg/m2 BID 200mg BID400mg QD	2,09 €
			EFV 200mg cáp	0,008	400mg QD (32,5-40kg)	3,40 €
		EFV 600mg comp	600mg QD (>40kg)		5,10 €	
		ETV	ETV 200mg comp	0,034	100mg BID (16-20 kg)	6,80 €
					125mg BID (20-25kg)	8,5 €
					150mg BID (25-30 kg)	10,20 €
					200mg BID (>30kg)	13,60 €
	IP	LPV/r	LPV/r 100 mg comp	0,016	300/75 mg BID (25-35kg)	9,62 €
			LPV/r 200 mg comp		400/100mg BID (>35kg)	6,34 €
		ATV/r	ATV 200mg cáp	0,031	200mg/100mg ritonavir QD (15-35kg)	4,10 €
			ATV 300mg cáp	0,042	300mg/100mg ritonavir QD (>35kg)	5,90 €
		DRV/r	DRV 100mg/ml sol oral 200ml	0,017	600mg/100mg ritonavir QD (15-30kg)	10,70 €
			DRV 400mg comp		675mg/100mg ritonavir QD (30-40kg)	12,20 €
				800mg/100mg ritonavir qd (> 40kg)	14,10 €	
InInt	RAL	RAL 100mg comp masticables	0,028	200mg BID (28-40 kg)	11,1 €	
		RAL 400mg comp		300mg BID (>40 kg)	17 €	
	DTG	DTG 10mg comp	0,383	40 mg QD (14-19Kg)	14,80 €	
		DTG 25mg comp		25 mg QD (≥20Kg)	9,20 €	
	EVG	TAF/FTC/EVG/c 10mg/200mg/150mg/150 mg comp		1 comp QD (>25kg)	31,40 €	

* 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 abril de 2021. Estos precios pueden verse modificados por ofertas comerciales.

Tabla 10. Coste de los fármacos antirretrovirales 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	7,24 €
	FTC	FTC 200mg cáp	4,725	200mg QD	4,73 €
	3TC	3TC 300mg comp	2,012	300mg QD	2,01 €
	TDF	TDF 245mg comp	5,555	245mg QD	9,28 €
	AZT	AZT 250mg cáp	0,542	250 mg 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	5,90 €
	LPV/r	LPV/r 200mg comp	3,207	400mg BID	6,35 €
	DRV/r	DRV 800mg comp	13,699	800mg/100mg ritonavir QD	13,8 €
		DRV 600mg comp	10,274	600mg/100mg ritonavir BID	20,90 €
	TAF+FTC+DRV/c	TAF+FTC+DRV/c 10mg/200mg/800mg/150 mg comp	28,296	1 comp QD	28,29 €
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 €
	DTG/3TC	DTG/3TC 50mg/300mg comp	18,438	50mg/300mg QD	20,45 €
	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 (>25kg)	31,40 €

* 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 abril de 2021. Estos precios pueden verse modificados por ofertas comerciales.**