

Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños. Actualización 2003

Colaborativo Español para la Infección por el VIH en Pediatría (CEVIHP)
Grupo de trabajo de VIH de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP)

Con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la progresión a sida y las muertes relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños han disminuido drásticamente y en la actualidad los niños tienen una excelente calidad de vida.

Los fármacos antirretrovirales no son capaces de erradicar de forma definitiva la infección, aunque sí mantenerla en situación latente. Sin embargo, su uso continuado tiene efectos secundarios, los más importantes las alteraciones metabólicas.

El gran número de fármacos y las distintas situaciones de los pacientes: edad, tolerancia a los medicamentos, adherencia, problemas sociales, hacen muy complejo unificar los criterios de tratamiento de inicio en estos niños. Se debe intentar un equilibrio entre no retrasar el inicio del tratamiento, para evitar el deterioro inmunológico y minimizar los efectos secundarios a largo plazo.

Las recomendaciones de tratamiento de este grupo son una adaptación para nuestro medio de las pautas internacionales, basadas en la revisión de la literatura médica y en la experiencia propia. Este grupo ya publicó recomendaciones de tratamiento de niños infectados por el VIH en años anteriores. El motivo de este documento es actualizarlas.

Palabras clave:

Infección por el VIH. Niños. Terapia antirretroviral de gran actividad. Tratamiento de inicio. Fármacos de elección. Fármacos alternativos.

RECOMMENDATIONS FOR INITIAL ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN HIV-INFECTED CHILDREN. UPDATE 2003

Highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children has been associated with a dramatic decrease in progression to AIDS and HIV-related deaths, and infected children currently have an excellent quality of life. Antiretroviral drugs cannot eradicate the virus, although they

can achieve a situation of latent infection. However, chronic use of these drugs has multiple adverse effects, the most important of which are metabolic complications.

The large number of drugs required and patient characteristics such as age, tolerance to drugs, adherence, and social problems make unifying the criteria for initial therapy in HIV-infected children difficult. A balance should be sought between not delaying the start of treatment, to avoid immunologic deterioration, and minimizing the long-term adverse effects of the therapy.

The present treatment recommendations are adapted from international guidelines and are based on a literature review and on our own experience. Our group previously published recommendations on the treatment of HIV-infected children and the aim of the present article is to provide an update.

Key words:

HIV infection. Children. Highly active antiretroviral therapy. Initial therapy. Drugs of choice. Drugs options.

ESTADO ACTUAL Y USO RACIONAL DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que corresponde al término inglés HAART (*highly active antiretroviral therapy*), el porcentaje de progresión a sida y las muertes relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños han disminuido de manera muy evidente^{1,2}. Pero hoy sabemos que, a pesar de los potentes fármacos disponibles, la erradicación del VIH todavía no es posible³.

Los dos marcadores fundamentales en la progresión de la enfermedad, la carga viral y los niveles de linfocitos CD4, constituyen la base para predecir la respuesta virológica e inmunológica a la terapia⁴⁻⁶. Los niños infectados verticalmente presentan cargas virales más elevadas que los adultos, al menos los primeros años de la vida,

Correspondencia: Dra. M^ªJ. Mellado Peña.
Hospital Carlos III. Servicio de Pediatría.
Sinesio Delgado, 12. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: mmellado.hcii@salud.madrid.org

Recibido en agosto de 2003.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2003.

como reflejo de una situación de primoinfección y de la inmadurez inmunológica. Algunos estudios de respuesta al TARGA demuestran una carga viral indetectable del 43-75% en adultos frente al 25-40% en niños⁷. Se ha demostrado claramente que la progresión de la enfermedad en los niños se encuentra estrechamente vinculada a los valores de carga viral⁶, pero a pesar de mantener cargas virales indetectables esto no asegura que no exista replicación viral en sitios reservorios. Por lo tanto, aunque el objetivo de la terapia antirretroviral debe ser conseguir una carga viral indetectable, esta situación no es siempre posible en los niños.

La dificultad de conseguir en niños cargas virales indetectables junto con la evidencia de toxicidad de los fármacos antirretrovirales, han hecho que las indicaciones de inicio y cambio de terapia antirretroviral en niños, tanto europeas⁸ como americanas⁹, sean hoy menos agresivas y actualmente se da más importancia a los marcadores inmunológicos, fundamentalmente CD4, como indicadores de inicio y cambio de terapia antirretroviral. Las recomendaciones que se hacen en este trabajo son una adaptación a nuestro medio de las guías internacionales, basadas en la literatura y en nuestra experiencia.

Antes de iniciar un tratamiento antirretroviral en un niño debe considerarse:

1. El objetivo principal de la terapia en pacientes que nunca han recibido tratamiento debe ser disminuir al máximo la replicación viral, consiguiendo valores de carga viral por debajo de los límites de detección y evitando así la selección de cepas resistentes a fármacos. En muchos niños, sobre todo en aquellos con carga viral inicial elevada, esto es difícil de conseguir.

2. A pesar de no mantener la máxima supresión viral, la mayoría de los niños tratados tienen una buena reconstitución inmunitaria, a expensas fundamentalmente de células nativas, lo cual sugiere que un tratamiento precoz con terapia antirretroviral de gran actividad puede asociarse a una mejor recuperación inmunológica¹⁰. Éste sería pues, el segundo objetivo: mejorar o mantener la situación inmunológica evitando así la progresión clínica.

3. Salvo en menores de 12 meses¹¹, los estudios pediátricos publicados parecen demostrar resultados bastante similares con cualquier régimen de inicio del TARGA, en cuanto a supresión viral y reconstitución inmunitaria¹²⁻¹⁴.

4. En la actualidad, muchos de los niños en tratamiento de países desarrollados han recibido varios regímenes de terapia antirretroviral y presentan fracaso virológico, pero no inmunológico, ni muestran progresión clínica¹⁵. En esta situación no existen suficientes datos que demuestren que el cambio de terapia a un nuevo régimen supuestamente óptimo, va a mejorar esta respuesta virológica y además se desconoce el riesgo en cuanto a seleccionar más cepas resistentes.

Con todos los planteamientos anteriores, muchos clínicos optan por retrasar el inicio de la terapia en niños mayores de 12 meses con situación estable. En terapias de rescate, el cambio terapéutico se difiere si el niño se encuentra clínicamente estable y con CD4 conservados, a pesar de no haber conseguido cargas virales indetectables, o incluso con cargas por encima de 1 logaritmo del nadir inicial. Las situaciones con un deterioro virológico manifiesto deberán solventarse con terapias de mantenimiento que aseguren una situación inmunológica razonable, más que con terapias agresivas que con frecuencia están condenadas a un mal cumplimiento. Por desgracia, los niños que han sido muy tratados previamente, y que presentan en la actualidad un deterioro inmunológico grave, son rescatados con los nuevos fármacos en un intento desesperado de mejorar la respuesta, restando posibilidades a regímenes más juiciosos si se hubiese podido utilizar antes el fármaco^{8,9,16-18}.

Un apartado especial merecen los niños menores de 12 meses que presentan una situación teórica de "primoinfección" y, por lo tanto, la posibilidad de conseguir una respuesta óptima y prolongada con la terapia precoz, evitando posiblemente la diseminación en puntos como el sistema nervioso central (SNC) y evitando el deterioro tónico. El valor de los parámetros antes comentados como carga viral o CD4, no es tan útil en el lactante y, por lo tanto, no serán los mismos criterios de inicio de tratamiento a esta edad. Hasta disponer de forma habitual en la práctica clínica de marcadores de posibles progresores lentos, como CD8, cinética de replicación viral, o CXCR5, los lactantes deberían ser candidatos a una terapia más agresiva que los niños mayores, que se consideran infectados crónicamente.

Los fracasos en conseguir una supresión viral adecuada pueden atribuirse a dos problemas fundamentales: falta de cumplimiento^{19,20} y factores relacionados con los fármacos, incluidas toxicidad y farmacocinética²¹. Ambos favorecen una terapia subóptima, que desemboca en el desarrollo de cepas de VIH resistentes a fármacos. En el caso de los lactantes, el seguimiento correcto del tratamiento dependerá del compromiso adquirido con los padres o tutores y, desde luego, de la tolerancia al fármaco. Conseguir un cumplimiento adecuado en niños a largo plazo representa una barrera que limitará la buena respuesta. Tanto el momento de inicio de la terapia como la elección de los fármacos, estarán determinados por la facilidad que tenga el niño para tomarlos. La educación para conseguir un buen cumplimiento es imprescindible antes de cualquier tratamiento. La disponibilidad de formulaciones pediátricas con sabor agradable, la simplicidad en la dosis, la interferencia con la actividad normal y los efectos secundarios determinarán la elección del régimen de fármacos. Es necesario tener presente, en casos de rescate, los fármacos previamente administrados.

Un aspecto importante que hoy es un punto más que se debe considerar a la hora de seleccionar un tratamiento es la posible aparición de efectos secundarios y alteraciones metabólicas. Se han descrito en niños la redistribución de la grasa corporal y, por lo tanto, del aspecto físico del niño, las alteraciones del metabolismo de los lípidos, de la glucosa y de la mineralización ósea²²⁻²⁵. Los posibles riesgos a largo plazo derivados de estas alteraciones son: enfermedad cardiovascular, diabetes y osteoporosis. Una toxicidad menos frecuente pero de mayor gravedad es la acidosis láctica²⁶ que obligará a retirar los fármacos, al menos de forma temporal. Debe siempre tenerse presente minimizar la toxicidad a la hora de elegir un régimen de tratamiento.

Un problema menos estudiado pero muy importante, que se relaciona directamente con el fracaso virológico, es la farmacocinética²⁷⁻²⁹. Este aspecto cobra especial relevancia en los niños y principalmente en los lactantes por su especial inmadurez metabólica, distribución corporal, aclaramiento y metabolismo de los fármacos, así como por la interferencia con alimentos, interacciones con otros fármacos y la variabilidad interpaciente.

Debido a la complejidad creciente de esta enfermedad se debe considerar la necesidad de que el tratamiento de estos niños se realice en una unidad pediátrica especializada en VIH.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Con los planteamientos anteriores, el Grupo Colaborativo Español para la infección pediátrica por el VIH (CE-VIHP) ha querido actualizar las recomendaciones previas³⁰ y ha elaborado basándose fundamentalmente en las publicaciones pediátricas, unas nuevas propuestas de inicio terapéutico de la infección por el VIH en niños, intentando recoger las tendencias de tratamiento más habituales internacionales y adaptarlas a nuestro medio.

La metodología seguida se ha basado:

1. En primer lugar, en una exhaustiva revisión de los últimos 5 años de los trabajos pediátricos con mayor gra-

do de evidencia, en cuanto a eficacia terapéutica y publicados en lengua inglesa. Se han analizado tanto resultados de ensayos clínicos finalizados, como estudios de metaanálisis, guías pediátricas de tratamiento de VIH en la red, revisiones de series pediátricas y estudios de cohortes. Se han utilizado las bases de datos: Mescape-Medline, Pub-Med, Gateful Med, y AIDS, empleando palabras de búsqueda: "children", "infants", "HIV", "antiretrovirals", "guidelines", "CD4", "viral load", etc. Los trabajos pediátricos más recientes, que han demostrado la eficacia de los fármacos basada en los mayores grados de evidencia, se han discutido dentro del grupo y analizado detenidamente, para obtener la mayor fuerza de las recomendaciones. Estas se han basado prioritariamente en ensayos clínicos y metaanálisis.

2. En segundo lugar se ha realizado una puesta en común, basada en métodos de consenso según los mayores grados de evidencia, de eficacia terapéutica en niños.

3. En tercer lugar se han contemplado las opiniones de expertos españoles, teniendo en cuenta que algunos de ellos participan en la elaboración de las recomendaciones europeas para el tratamiento de niños infectados por el VIH, llegando a un "Consenso del grupo de expertos del Grupo Colaborativo Español".

4. Se han clasificado las opciones de tratamiento como:

Opciones A. Son aquellas con mayor grado de evidencia demostrada, consensuadas y que proponen la mayoría de los expertos.

Opciones B. Son aquellas con menor grado de evidencia demostrada y propuestas por un menor número de expertos.

En la tabla 1 se detalla la clasificación clínica y el estadio inmunológico para la valoración antes del inicio del tratamiento³¹. La situación virológica también determinará en algunos casos otras opciones terapéuticas, pero no existe consenso en cuanto a puntos específicos de corte de carga viral en niños para inicio de terapia, excepto valores superiores a 100.000 copias/ml.

TABLA 1. Clasificación clínico-inmunológica de los niños menores de 13 años infectados por el VIH (CDC 1994)³¹

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

CDC: Centers for Disease Control.

TABLA 2. Propuesta de inicio de terapia antirretroviral en niños del Grupo Colaborativo Español para la Infección por el VIH Pediátrica

<p>1. Niños menores de 12 meses</p> <p>A) La mayoría de los expertos tratan a todos los niños con independencia de la situación clínica, inmunológica o virológica</p> <p>B) Algunos expertos tratan en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En niños asintomáticos si CD4 < 20 % o CD8 < 15 % o CV* > 1.000.000 copias/ml - En niños sintomáticos en estadio B o C - En niños en estadio inmunológico 3 <p>2. Niños mayores de 12 meses</p> <p>A) Todos los expertos aconsejan comenzar siempre tratamiento en estadio clínico C o CD4 < 15 %</p> <p>B) Los niños que están en categoría clínica B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La mayoría de expertos inician tratamiento independientemente de situación clínica o inmunológica - Algunos expertos recomiendan diferir el tratamiento y monitorizar estrechamente, siempre que el niño tenga CD4 > 25 % y CV < 100.000 copias/ml <p>C) Todos los expertos aconsejan diferir el tratamiento y vigilancia estrecha si: situación clínica N o A y CD4 > 25 % y CV < 100.000 copias/ml</p>

Opciones A: Tratamiento seleccionado por la mayoría de expertos en base a evidencia científica.

Opciones B: tratamiento seleccionado por algunos expertos en base a evidencia científica.

*CV: carga viral.

PROPUESTA DE INICIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

El consenso del grupo de expertos del Grupo Colaborativo Español propone que el tratamiento se debe indicar en función de la edad y el estadio clínico e inmunológico, según se expone en la tabla 1. Se diferencia el tratamiento según la edad de los niños (tabla 2), considerando un grupo de alto riesgo a los niños menores de 1 año.

En menores de 12 meses se indica:

Opción A. Propuesta por la mayoría de expertos y con mayor grado de evidencia demostrada: tratar a todos los niños con independencia de su situación clínica, inmunológica o virológica.

Opción B. Propuesta por un número menor de expertos y documentada científicamente: tratar en las siguientes situaciones: a) niños asintomáticos, es decir, estadio clínico N o A, con CD4 < 20 % o CD8 < 15 % o carga viral > 1.000.000 copias/ml, y b) niños sintomáticos en estadio clínico B o C y niños en estadio inmunológico 3, es decir, con inmunodepresión grave.

Existen algunas diferencias entre la indicación de inicio terapéutico en menores de 12 meses en nuestro país, si se compara con las indicaciones europeas⁸ (tabla 3). En las recomendaciones del CEVIHP (tabla 2), la primera opción propuesta por la mayoría de expertos es tratar a todos los

TABLA 3. Recomendaciones europeas de inicio de terapia antirretroviral en niños⁸

<p>A. Niño menor de 1 año</p> <p>1. Siempre iniciar terapia antirretroviral en cualquiera de siguientes circunstancias</p> <ul style="list-style-type: none"> - Categoría clínica C o - Porcentaje de CD4 < 20 % - Descenso rápido (independientemente de su valor) - Carga viral plasmática persistentemente elevada (> 6 log₁₀) <p>2. Considerar el inicio de la terapia antirretroviral: en cualquier niño a esta edad, independientemente de la situación clínica o inmunológica</p> <p>B. Niño mayor de 1 año</p> <p>1. Siempre iniciar terapia antirretroviral cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Categoría clínica C o - Categoría inmunológica 3 (CD4 < 15 %) <p>2. Considerar el inicio de la terapia antirretroviral cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Categoría clínica B o - Linfocitos CD4 menor del 20 % - Carga viral plasmática elevada (> 5 log₁₀) <p>3. Diferir la terapia antirretroviral cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Categoría clínica N o A, y - Linfocitos CD4 por encima del 20 % y - Carga viral baja (< 5 log₁₀ en mayores de 1 año)

TABLA 4. Asociaciones de fármacos recomendadas por las guías internacionales en la terapia de inicio de los niños infectados por el VIH^{8,9}

<p>A. Primera elección: 2 opciones igualmente válidas</p> <p>1) 1 IP + 2 ITIAN</p> <p>a) IP: En lactantes y niños pequeños nelfinavir o ritonavir y en mayores de 6 meses también lopinavir/ritonavir</p> <p>b) ITIAN: La asociaciones válidas con mayor experiencia pediátrica son: 3TC + ABC, ZDV + ddI, ZDV + 3TC, ZDV + ABC, 3TC + ABC. Otras asociaciones de segunda línea: d4T + 3TC, ddI + d4T</p> <p>2) ITINN + 2 ITIAN</p> <p>a) ITINN: nevirapine o efavirenz. Con efavirenz escasez de datos en menores de 3 años, por ello sólo recomendado a partir de esta edad</p> <p>B. Segunda elección: sólo en pacientes seleccionados</p> <p>En niños que estén asintomáticos, con CD4 > 15 % y CV < 100.000 copias/ml, puede utilizarse la asociación: 2 ITIAN + abacavir</p> <p>No se recomiendan otros fármacos aprobados en adultos en terapia de inicio por escasez de datos en niños, ausencia de formulaciones pediátricas o necesidad de administración cada 8 h</p>
--

IP: inhibidores de proteasas; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; NfV: nelfinavir; RTV: ritonavir; LPV: lopinavir; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ZDV: zidovudina; DDI: didanosina; d4T: estavudina; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz.

menores de 12 meses, independientemente de la sintomatología, CD4 o carga viral. Un grupo minoritario estaría a favor de la segunda opción de tratar según consideraciones clínicas (estadios B o C), inmunológicas o virológicas.

TABLA 5. Fármacos antirretrovirales en niños

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Abacavir (ABC) (Ziagen)	8 mg/kg cada 12 h Dosis máx.: 300 mg/12 h Solución: 1 ml: 20 mg	Náuseas, vómitos, cefalea, fiebre, anorexia Exantema (3-10%) Hipersensibilidad
Didanosina (ddl) (Videx)	90-120 mg/m ² /12 h Dosis máx.: 200 mg/12 h Solución: 1 ml: 10 mg	Diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos Pancreatitis Riesgo de acidosis láctica
Lamivudina (3TC) (Epivir)	4 mg/kg/12 h Solución: 1 ml: 10 mg	Cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Zalcitabina (ddC) (HIVID)	0,01 mg/kg/8 h Dosis máx.: 0,75 mg/8 h Solución: 1 ml: 0,1 mg	Cefalea, malestar Aftas orales
Zidovudina (ZDV) (AZT) (Retrovir)	180 mg/m ² /12 h Dosis máx.: 300 mg/12 h Solución: 1 ml: 10 mg	Efectos tóxicos hematológicos, incluyendo neutropenia y anemia, cefalea Riesgo de acidosis láctica
Estavudina (d4T) (Zerit)	1 mg/kg/12 h Dosis máx.: 40 mg/12 h Solución: 1 ml: 1 mg	Cefalea, molestias gastrointestinales Riesgo de acidosis láctica
Nevirapina (NVP) (Viramune)	120 a 200 mg/m ² /12 h Dosis máx.: 200 mg/12 h Solución: 1 ml: 10 mg	Exantema (20%), sedación, cefalea, diarrea, náuseas Alteración hepática Hiperlipemia
Efavirenz (EFV) (Sustiva)	10-15 kg: 200 mg/día 15-20 kg: 250 mg 20-25 kg: 300 mg 25-32,5 kg: 350 mg 32,5-40 kg: 400 mg > 40 kg: 600 mg (dosis máx.) Solución: 1 ml: 30 mg	Exantema, somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, pérdida de concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia Hiperlipemia
Ritonavir (RTV) (Norvir)	400 mg/m ² /12 h Solución: 1 ml: 80 mg	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, dolor abdominal, anorexia
Indinavir (IDV) (Crixivan)	500 mg/m ² /8 h Dosis máxima: 1.200 mg/8 h Cápsulas 20 y 400 mg	Náuseas, hiperbilirrubinemia, litiasis renal Nefropatía Hipertensión arterial Hiperlipemia Hiperglucemia Lipodistrofia
Nelfinavir (NFV) (Viracept)	30 mg/kg/8 h 50-60 mg/kg/12 h < 3 meses: 75 mg/kg/12 h	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, exantema Hiperlipemia Resistencia insulínica Lipodistrofia
Saquinavir (SQV) cápsulas gelatina dura* (Invirase)	Dosis pediátrica: Desconocida Dosis máx.: 600 mg/8 h Cápsulas de 200 mg	Diarrea, dolor abdominal, cefalea, náuseas
Amprenavir (APV) (Agenerase)	22,5 mg/kg/12 h Solución: 15 mg/ml	Náuseas, dolor abdominal, diarrea
Saquinavir (SQV) cápsulas gelatina blanda (Fortovase)	50 mg/kg/8 h Dosis máxima: 1.200 mg/8 h Cápsulas 200 mg	Diarrea, dolor abdominal, cefalea, náuseas
Lopinavir/ritonavir (LPV) (Kaletra)	300 mg lopinavir/m ² : 75 mg/m ² de ritonavir Solución: 1 ml: 80 mg lopinavir	Dolor abdominal, diarrea Hiperlipemia Resistencia insulínica. Lipodistrofia

*Biodisponibilidad muy limitada. Es preferible utilizar las cápsulas de gelatina blanda.

Por el contrario, en las recomendaciones europeas la primera opción es tratar a los menores de 12 meses en función de consideraciones clínicas (sólo estadio C), inmunológicas y virológicas asociadas con progresión de enfermedad. En segundo lugar, añaden la opción de "considerar" tratar a todos los menores de 12 meses.

En niños mayores de 12 meses (tabla 2), todos los expertos del grupo CEVIHP están de acuerdo en que se deberá comenzar siempre tratamiento en estadio clínico C o CD4 inferior a 15% (estadio inmunológico 3). Los niños que están en la categoría clínica B tienen dos posibilidades terapéuticas:

Opción A. La mayoría de expertos inician tratamiento independientemente de la situación clínica o inmunológica.

Opción B. Algunos expertos recomiendan diferir el tratamiento y monitorizar estrechamente, siempre que el niño tenga: CD4 superior al 25 % (estadio inmunológico 1) y carga viral menor de 100.000 copias/ml.

Todos los expertos están de acuerdo en caso de situación clínica N o A y CD4 superior al 25 % y carga viral menor de 100.000 copias/ml en diferir el tratamiento con vigilancia estrecha.

Existen también diferencias terapéuticas en los mayores de 12 meses con las recomendaciones europeas (tabla 3). Ambos grupos recomiendan siempre tratamiento en estadio C y categoría inmunológica 3 y ambos están de acuerdo en diferir el tratamiento en situaciones clínicas N o A, estadio inmunológico 1 y carga viral inferior a 100.000 copias/ml. Las diferencias se establecen en las recomendaciones de los niños en estadio clínico B. La mayoría de expertos de CEVIHP indican tratamiento, con independencia de la situación inmunológica o virológica y un grupo minoritario difiere el tratamiento si mantienen estadio inmunológico 1 y carga viral inferior a 100.000 copias/ml. En las recomendaciones europeas no indican, aunque aconsejan, "considerar" el tratamiento del estadio clínico B, categoría inmune 2 o carga viral elevada.

FÁRMACOS RECOMENDADOS PARA LA TERAPIA DE INICIO EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

Las pautas terapéuticas aconsejadas son un reflejo de la experiencia pediátrica acumulada con el uso de los distintos fármacos y, en consecuencia, van a coincidir con las recomendadas por todas las guías internacionales^{8,9} (tabla 4). Los nombres de los fármacos, su dosificación pediátrica habitual y los efectos secundarios más frecuentes se exponen en la tabla 5.

En la primera pauta terapéutica para niños que nunca ha recibido tratamiento existen dos opciones válidas:

1. La primera asocia un inhibidor de proteasas (IP) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). En lactantes y niños pequeños se utilizará nelfinavir (NFV) o ritonavir (RTV) y si tienen más de 6 meses también puede emplearse lopinavir asociado a dosis *booster* de ritonavir (LPV/RTV). La asociación de ITIAN con mayor experiencia pediátrica y más recomendables sería: lamivudina más abacavir (3TC + ABC) o zidovudina más didanosina (ZDV + ddi) o zidovudina más lamivudina (ZDV + 3TC) o zidovudina más abacavir (ZDV + ABC). Otras asociaciones de ITIAN menos aconsejadas en terapia de inicio y que se prefieren de segunda línea, sobre todo por su mayor toxicidad, son: estavudina + lamivudina (D4T + 3TC) y didanosina + estavudina (ddi + d4T).

2. La otra opción terapéutica de inicio igualmente válida sería: un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos ITIAN asociado a 2 ITIAN, como se ha comentado antes. Los ITIAN serían: nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV). En los menores de 3 años no disponemos de datos de eficacia de EFV y debe usarse NVP; a partir de entonces puede utilizarse cualquiera de ellos.

3. En algunos casos muy seleccionados, niños asintomáticos con CD4 superior al 15 % y carga viral inferior al 100.000 copias/ml, pueden utilizarse 3 ITIAN, uno de ellos ABC.

4. No se recomienda en terapia de inicio ningún otro fármaco aprobado en adultos, por escasez de datos en niños, ausencia de formulaciones pediátricas o necesidad de administrar cada 8 h.

CEVIHP: Colaborativo Español para la Infección por el VIH en Pediatría

A.A. García-Mauricio (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla); F. Asensi Botet (Hospital La Fe, Valencia); J.M. Bertrán Sanges (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); L. Ciria Calavia (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca); I. de José Gómez (Hospital La Paz, Madrid); C. Fortuny Guasch (Hospital de San Joan de Déu, Barcelona); R. González Montero (Hospital San Joan d'Alacant, Alicante); M^aD. Gurbindo Gutiérrez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); J.A. León Leal (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); P. Martín Fontelos (Hospital Carlos III, Madrid); M^aJ. Mellado Peña (Hospital Carlos III, Madrid); M^aA. Muñoz Fernández (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); A. Mur Sierra (Hospital del Mar, Barcelona); M^aL. Navarro Gómez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); J.T. Ramos Amador (Hospital 12 de Octubre, Madrid); J. Ruiz Contreras (Hospital 12 de Octubre, Madrid).

BIBLIOGRAFÍA

1. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:635-41.
2. Van Rossum AM, Fraaij PL, De Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002;2:93-102.
3. Saitoh A, Hsia K, Fenton T, Powell CA, Christopherson C, Fletcher CV, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *J Infect Dis* 2002; 185:1409-16.
4. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998;279:756-61.
5. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin. Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997;175:1029-38.

6. Resino S, Bellon J, Gurbindo D, Tomás Ramos J, Antonio León J, José Mellado M, Ángeles Muñoz-Fernández M. Viral load and CD4+ T lymphocyte response to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children: An observational study. *Clin Infect Dis* 2003;37:1216-25.
7. Essajee SM, Kim M, González C, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, et al. Immunologic and virologic responses to HAART in severely immunocompromised HIV-1 infected children. *AIDS* 1999;13:2523-32.
8. Sharland M, Di Zub GC, Ramos JT, Blanche S, Gibb D, PENTA Steering Committee. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. *Paediatric European Network for Treatment of AIDS. HIV Med* 2002;3:215-26.
9. The Working Group on Antiretroviral Therapy. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Paediatric HIV Infection. June 25, 2003. (<http://www.hivatis.org>)
10. Gibb DM, Newberry A, Klein N, De Rossi A, Grosch-Woerner J, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-infected children. *Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. Lancet* 2000;355:1333-2.
11. Faye A, Bertone C, Teglas JP, Chaix ML, Douard D, Firton G, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;2:518-25.
12. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR 3rd, et al. Paediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Team. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1522-8.
13. James JS. Protease inhibitors in children: Combination therapy reduced death by two thirds. *AIDS Treat News* 2001;374:4-5.
14. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors children infected with human immunodeficiency virus type-1. *Paediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. N Engl J Med* 1999;341:1874-81.
15. Peruzzi M, Azzari C, Galli L, Vierucci A, De Martino M. Highly active antiretroviral therapy restores in vitro mitogen and antigen-specific T-lymphocyte responses in HIV-1 perinatally infected children despite virological failure. *Clin Exp Immunol* 2002;128:365-71.
16. Maddocks S, Dwyer D. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs* 2001;3:681-702.
17. Gavin PJ, Yogev R. The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection. *Paediatr Drugs* 2002;4:581-607.
18. Chiappini E, Galli L, Azzari C, De Martino M. Interleukin-7 and immunologic failure despite treatment with highly active antiretroviral therapy in children perinatally infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:601-4.
19. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Adherence Subcommittee Paediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Paediatrics* 2002;109:e61.
20. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H for the PENTA Steering Committee. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:56-62.
21. Litalien C, Faye A, Compagnucci A, Giaquinto C, Harper L, Gibb DM, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Executive Committee. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:48-55.
22. Viganò A, Mora S, Testolin C, Beccio S, Schneider L, Bricalli D, et al. Increased lipodystrophy is associated with increased exposure to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:482-9.
23. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodríguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophy syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000;14:2123-8.
24. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;5:405-10.
25. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:77-84.
26. McComsey G, Tan DJ, Lederman M, Wilson E, Wong LJ. Analysis of the mitochondrial DNA genome in the peripheral blood leukocytes of HIV-infected patients with or without lipodystrophy. *AIDS* 2002;16:513-8.
27. Gatti G, Castelli-Gattinara G, Cruciani M, Bernardi S, De Pascalis CR, Pontali E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nelfinavir administered twice or thrice daily to human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis* 2003;36:1476-82.
28. King JR, Kimberlin DW, Aldrovandi GM, Acosta EP. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: A review. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1115-33.
29. Burger DM, Van Rossum AM, Huguenin PW, Suur MH, Hartwig NG, Geelen SP, et al. Dutch Study Group for Children with HIV-1 Infection. Pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:701-5.
30. Grupo colaborativo español para la infección VIH pediátrica. CEVIHP. Tratamiento antiretroviral en niños. En: Manual práctico de la infección por VIH en el niño. Barcelona: Prous Science, 2000; p. 437-70.
31. Centers for Disease Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43(r-12):1-10.