

Capítulo 45

INFECCIÓN POR EL VIH EN PEDIATRÍA

Ángel Alejo García-Mauricio, Joaquín Romero Cachaza y M^a Luisa García Gestoso

INTRODUCCIÓN

Aunque la patogénesis de la infección por VIH y los principios virológicos e inmunológicos generales subyacentes al empleo del tratamiento antirretroviral son similares en todas las personas infectadas por VIH, debemos establecer una serie de consideraciones para lactantes, niños y adolescentes infectados, respecto a los siguientes apartados:

- a) La adquisición de la infección mediante exposición perinatal en la mayoría de los casos, y la mayoría de ellos en momento próximo al nacimiento, planteando la posibilidad de iniciar el tratamiento durante la infección primaria.
- b) Exposición intraútero a agentes antirretrovirales en muchos niños infectados.
- c) Diferencias en la valoración diagnóstica de la infección perinatal.
- d) Diferencias en los marcadores inmunológicos (recuento de linfocitos CD4+) en niños pequeños.
- e) Cambios, relacionados con la edad, de los parámetros farmacocinéticos, lo que obliga a una valoración específica de la dosificación y toxicidad de los fármacos.
- f) Diferencias en las manifestaciones clínicas y biológicas de la transmisión perinatal del VIH, secundarias al desarrollo de una infección primaria en personas en crecimiento y con un sistema inmune inmaduro.
- g) Consideraciones especiales asociadas a la adherencia terapéutica.

Los niños constituyen una población especialmente susceptible a los efectos del VIH. España es el país de Europa Occidental con el mayor número de casos de SIDA pediátricos. El importante número de niños con infección VIH en nuestro país, se explica por la alta prevalencia de la infección en mujeres en edad fértil.

Hasta junio de 2002 se han declarado en España 63.574 casos de SIDA, de los cuales 1.007 (1,58%) son niños menores de 14 años.

La transmisión materno-fetal (vertical) es la principal vía de contagio de la infección en la edad pediátrica. La utilización de zidovudina (AZT) durante el embarazo, el parto y las primeras 6 semanas de vida del RN, han permitido reducir un 68% la tasa de transmisión vertical (desde el 25% hasta el 8%) (1). Aunque no existe una excesiva

información respecto al tratamiento en combinación, la adición de 3TC a AZT disminuye la tasa de transmisión alrededor del 3%, y la utilización de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) puede situar la transmisión en cifras próximas al 0-2% (2).

Respecto de la cesárea (programada 37-38 semanas), se sabe que disminuye el riesgo de transmisión en niños nacidos de madres infectadas por VIH que no reciben tratamiento antirretroviral. Se desconoce si puede aportar algo en la reducción de la transmisión vertical en mujeres con tratamiento antirretroviral combinado y carga viral indetectable. Probablemente esté indicada en aquellas mujeres que, a pesar del tratamiento antirretroviral, no consiguen una carga viral suficientemente baja (< 1.000 copias/ml) (3, 4).

La eficacia demostrada de la profilaxis de la transmisión vertical, debería sensibilizar a los médicos a realizar un cribaje de la infección VIH en mujeres en edad fértil. La identificación antes o durante el embarazo de mujeres VIH positivas es fundamental para poder administrar un tratamiento óptimo, tanto a la madre infectada como a su descendencia, y prevenir la transmisión. La identificación de los recién nacidos expuestos permite el inicio de la profilaxis frente a las infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis carinii*, NPC) y una valoración diagnóstica precoz de los lactantes infectados, que permitirá la instauración de un tratamiento precoz y agresivo.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LACTANTES

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en la edad pediátrica puede realizarse por métodos serológicos o virológicos (Tabla 1).

Métodos serológicos

Las técnicas serológicas de detección de IgG (ELISA y *Western blot*) no son útiles para el diagnóstico de infección por VIH en el recién nacido y durante el primer año de la vida. Todos los niños en el momento del nacimiento presentan un patrón de anticuerpos IgG similar al materno, puesto que la IgG atraviesa la barrera placentaria. Los anticuerpos pasivos frente al VIH pueden persistir hasta la edad de 18 meses, aunque en general, la mayoría de los niños no infectados los perderán alrededor del año. La persistencia de estos anticuerpos más allá de los 18 meses de vida se considera diagnóstico de infección.

Métodos virológicos

La determinación del antígeno p24 disociado es específica para el diagnóstico de infección por VIH; su sensibilidad es inferior a la de otros métodos diagnósticos. Para diagnosticar o descartar la infección en un lactante con edad inferior a un mes, no se recomienda la determinación exclusiva del antígeno p24, debido a la alta incidencia de resultados falsos positivos durante este periodo.

Los nuevos métodos diagnósticos basados en la biología molecular, y en especial la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten realizar un diagnóstico precoz de la infección en el recién nacido. La sensibilidad y especificidad de la detección del ADN

proviral del VIH por PCR es del 100% después de los 3 meses de vida. Es el método virológico preferido para el diagnóstico de la infección por VIH en la infancia.

La detección directa de la presencia del VIH (cocultivo viral) mediante su aislamiento permite establecer el diagnóstico precoz de infección. La sensibilidad y especificidad de esta técnica son similares a la de la PCR, pero superior a la detección de antigenemia p24; el inconveniente que tiene es el tiempo que se precisa para su realización (2-4 semanas) y el coste más elevado.

La cuantificación de la viremia plasmática o carga viral, ha representado un importante avance para el seguimiento y control de los niños infectados. Puede ser útil para el diagnóstico de infección en lactantes expuestos, sin embargo los datos de sensibilidad y especificidad de la carga viral para el diagnóstico de infección son escasos.

Se recomienda la realización de los tests de diagnóstico virológicos (PCR) a las 48 horas posteriores al nacimiento, puesto que es posible identificar hasta el 40% de los infectados. Debido a los problemas de contaminación potencial con sangre materna no deben emplearse muestras de sangre de cordón umbilical. En lactantes con resultados negativos durante el nacimiento, se debe considerar la repetición de la PCR a los 14 días, puesto que la rentabilidad de esta prueba a las 2 semanas de vida es muy elevada y facilita el diagnóstico precoz, permitiendo la modificación de la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC).

Los niños expuestos al VIH que han tenido resultados negativos en los tests virológicos al nacimiento y a los 1-2 meses deben ser valorados de nuevo a los 3-6 meses.

La infección por VIH puede diagnosticarse de forma definitiva en la mayoría de los lactantes a la edad de 1 mes, y prácticamente en todos a la edad de 4 meses, mediante el empleo de los tests de diagnóstico virológicos. La presencia de un resultado positivo indica una posible infección por VIH y debe ser confirmada siempre con una segunda determinación.

La infección por VIH puede excluirse, de forma razonable, en los niños que tienen dos o más resultados negativos de los tests virológicos realizados, el primero a la edad superior o igual al mes, y el segundo a la edad superior o igual a 4 meses. La terapia con AZT no ha disminuido la sensibilidad ni la predicción de los valores de los tests virológicos. Es incierto que el tratamiento combinado durante el embarazo pudiera retrasar el diagnóstico virológico en los niños expuestos.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN

Utilizamos un sistema de clasificación en la que los niños se incluyen en categorías, que son autoexcluyentes, basándose en tres parámetros: estado de infección, situación clínica y situación inmunológica.

Respecto a la infección (Tabla 1) el paciente queda clasificado como expuesto al virus (E), infectado o serorrevertido (SR).

Según su situación clínica (Tabla 2), los niños infectados, se consideran: asintomáticos (N), con sintomatología clínica leve (A), moderada (B) o grave (C).

La situación inmunológica del niño (Tabla 3) se valorará en función de su edad cronológica, quedando así clasificado como: función inmune normal (1), inmunodepresión moderada (2) e inmunodepresión grave (3).

Del enfrentamiento de las categorías clínicas e inmunológicas obtenemos el sistema de clasificación, que es el que seguimos utilizando en la actualidad (Tabla 4) (5).

MONITORIZACIÓN DE LA INFECCIÓN PEDIÁTRICA

Los marcadores inmunológicos y virológicos tienen gran importancia en el control y seguimiento de los niños infectados por VIH.

- **Parámetros inmunológicos:** los más utilizados son el recuento absoluto y porcentual de linfocitos CD4+. La interpretación del recuento de linfocitos CD4+ en niños debe tener en cuenta la edad como variable, pero no ocurre lo mismo con el porcentaje. El recuento de linfocitos CD4+ en los lactantes sanos es superior al de los adultos y disminuye lentamente, hasta valores similares a los de éstos a la edad de 6 años. El porcentaje de linfocitos CD4+, es el mejor marcador de progresión de la infección. Su monitorización en el tiempo es imprescindible para establecer el estado y el pronóstico. Su disminución se correlaciona directamente con la incidencia de infecciones oportunistas, establece un mal pronóstico y de progresión de la enfermedad. La determinación conjunta del porcentaje de linfocitos CD4+ y la carga viral se emplea para orientar las decisiones del tratamiento antirretroviral y la profilaxis frente a infecciones oportunistas. No debe efectuarse una modificación hasta confirmar con una segunda determinación, separada una semana, cualquier cambio en uno o los dos parámetros.
- **Parámetros virológicos:** la determinación de los niveles de ARN-VIH (carga viral) es el parámetro que utilizamos. El patrón de ARN-VIH de los lactantes infectados por vía perinatal es diferente al de los adultos. En los niños se produce una persistencia de una carga viral elevada, durante un periodo prolongado. Los niveles suelen ser bajos al nacimiento, aumentan hasta valores elevados a la edad de 2 meses (la mayoría de los lactantes tienen valores > 100.000 copias/ml) con una lenta disminución posterior. Este patrón refleja, probablemente, la peor eficacia del sistema inmunológico inmaduro, en desarrollo, para limitar la replicación viral y la probable existencia de un número superior de células susceptibles al VIH.

A pesar de los datos que indican que los niveles de ARN-VIH se asocian con progresión de la enfermedad, el valor predictivo es moderado. Los valores de ARN-VIH pueden ser difíciles de interpretar durante el primer año de la vida, debido a que éstos son elevados y a que se superponen de forma importante los niveles de los niños que tienen o no una progresión rápida de la enfermedad. El empleo de forma conjunta del porcentaje de linfocitos CD4+ y número de copias de ARN-VIH en condiciones basales, y los cambios de dichos parámetros en el tiempo, sirven para determinar el riesgo de progresión y predecir de forma más exacta el pronóstico.

CLÍNICA (PATRONES CLÍNICOS DE PRESENTACIÓN)

La infección por VIH en el niño tiene un curso rápidamente progresivo en relación con el adulto, con un corto periodo de incubación.

La historia natural de la infección por VIH en niños infectados por transmisión vertical, ha cambiado con el inicio precoz del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, conviene recordar cuál es la clínica de los niños que no se han beneficiado de un diagnóstico y tratamiento precoces.

Los niños infectados por vía vertical tienen una forma bimodal de presentación y evolución de la enfermedad, muy probablemente relacionada con el momento de la infección. Así, podemos describir dos formas de presentación: una precoz de evolución rápidamente progresiva y una tardía de evolución más lenta.

- **Forma precoz:** afecta al 10-20% de los niños infectados por vía vertical. Las manifestaciones clínicas aparecen en los primeros meses de la vida, con la presencia de encefalopatía, NPC y otras infecciones oportunistas durante el primer año de la vida, y elevada mortalidad. Más del 80% de los niños fallecen antes de los 3 años de edad. Probablemente estos niños se han infectado intraútero, precoz, presentando en el momento del nacimiento signos virológicos e inmunológicos de infección.
- **Forma tardía de evolución lenta:** es la forma más frecuente de la infección perinatal (80%). Presentan síntomas clínicos de infección tardíamente, alrededor de los 12 meses, tienen una evolución más lenta de su enfermedad y mejor pronóstico, la edad media de diagnóstico de SIDA es de más de 3 años y una media de supervivencia de 6-9 años. Este grupo de niños corresponde muy probablemente a los infectados perinatalmente al final de la gestación o en el mismo momento del parto. Al nacimiento no presentan signos clínicos, inmunológicos ni virológicos de infección.

SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO DE MADRE VIH (+)

Los recién nacidos hijos de madre infectadas por VIH, deben seguir un estrecho control y seguimiento (Tabla 5). Deben ser investigados en relación con otras infecciones como hepatitis B, hepatitis C, *Toxoplasma*, citomegalovirus, lúes.

A los niños que reciben zidovudina durante las 6 primeras semanas de vida para la prevención de la transmisión vertical, se les debe realizar control hematológico y de transaminasas cada 2 semanas, mientras estén recibiendo dicho fármaco, por la posible aparición de efectos tóxicos. Asimismo, controlaremos la CPK, por la posibilidad de toxicidad mitocondrial.

Los recién nacidos o lactantes en los que se confirma la infección por VIH, deben iniciar tratamiento antirretroviral y seguir el protocolo de niños infectados.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH

1. Tratamiento de soporte

Con la nueva terapia antirretroviral hemos logrado aumentar de forma considerable la supervivencia de los niños, y el concepto actual de la infección por VIH, es el de una enfermedad crónica, que requiere un tratamiento multidisciplinario, donde la terapia de soporte tiene un papel muy importante en el control y seguimiento de los pacientes.

Una correcta nutrición, la prevención de las infecciones y el apoyo psicosocial constituyen las bases de la terapia de soporte.

1.1 *NUTRICIÓN*

La malnutrición es un factor condicionante de la morbimortalidad de los niños con enfermedad crónica; en la infección por el VIH, la malnutrición es un cofactor muy importante de la enfermedad, ya que aumenta la susceptibilidad a las infecciones y contribuye al deterioro inmunológico.

Los factores determinantes de la malnutrición son: disminución de la ingesta calórica, aumento de los requerimientos nutricionales por aumento del catabolismo energético y pérdida excesiva de calorías (diarrea, malabsorción).

Una vez valorada la nutrición del niño debe de iniciarse una dieta apropiada, así como la educación alimentaria de la persona responsable del niño.

Aquellos niños en los que se objetive un déficit ponderal y/o nutricional deben recibir suplementos proteicos, calóricos y vitamínicos.

1.2 *PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES*

El niño infectado por VIH presenta una mayor susceptibilidad a las infecciones que el adulto. Las infecciones bacterianas invasoras y recurrentes son más frecuentes y son criterio de SIDA en el niño. En cambio, las infecciones oportunistas son menos comunes.

El TARGA ha demostrado ser la mejor profilaxis de las infecciones. Tras el inicio de las nuevas terapias combinadas ha disminuido el número y gravedad de las infecciones bacterianas y ha descendido drásticamente la incidencia de las infecciones oportunistas, que se presentan más frecuentemente en niños mal controlados (mala adherencia al tratamiento o resistencia a los antirretrovirales) o no diagnosticados.

1.2.1. *Inmunoglobulina polivalente endovenosa*

Actualmente la profilaxis primaria con gammaglobulinas endovenosas sólo está recomendada en niños infectados con hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) (AI).

En los niños con infecciones bacterianas graves de repetición (dos o más episodios de infecciones bacterianas invasoras en 1 año) se recomienda la administración diaria de cotrimoxazol a dosis de 150 mg de TMP/ 750 mg de SMX/m² dividido en dos tomas (BI) o gammaglobulina endovenosa a dosis de 400 mg/kg cada 2-4 semanas (BI) (6).

1.2.2. Inmunoterapia activa. Vacunaciones

Los pacientes pediátricos infectados por VIH son susceptibles de padecer infecciones comunes, bacterianas y víricas, con una frecuencia y gravedad mayores que las que acontecen en la población general infantil. Por ello, la prevención de las mismas mediante la vacunación es imprescindible. Los niños sintomáticos infectados tienen una peor respuesta inmunológica a las vacunas, por lo que es importante no retrasar innecesariamente la administración de las mismas. La capacidad de respuesta a antígenos proteicos está relativamente bien conservada en el primer año, pero se deteriora rápidamente a partir del segundo. Por esta razón el calendario vacunal debe completarse lo más rápidamente posible (7). En la tabla 6 se muestran las recomendaciones para vacunación sistemática de los niños infectados.

Deben recibir las mismas vacunas que los niños sanos según el calendario vigente, con excepción de la polio oral (VPO), que debe ser sustituida por la VPI (vacuna polio inactivada, Salk), no sólo para evitar la infección del niño, sino por la posibilidad de diseminación del poliovirus a los contactos domiciliarios.

La vacuna triple vírica está contraindicada en niños con inmunodepresión grave (Categoría 3); en las categorías 1 y 2 puede administrarse a los 12 meses de edad, con una segunda dosis cuatro semanas después.

Los niños nacidos de madre con HBsAg positivo deben recibir, además de la vacuna de la hepatitis B (HB), gammaglobulina anti-hepatitis B a dosis de 0,5 ml en las primeras 12 horas de vida.

Dada la elevada incidencia de infecciones por bacterias capsuladas, los niños con infección por VIH deben ser vacunados frente a *Haemophilus influenzae* (Hib) y frente a neumococo. La vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VCN7) está indicada desde los 2 a los 59 meses de edad. Por encima de los 2 años, además de la anterior, también se administrará la vacuna polisacárida neumocócica 23 valente (VPN23), a las 6-8 semanas de la última dosis de la VCN7. A partir de ahí, se revacunará con VPN23 cada 3 años en los menores de 10 años, y cada 5 años en los mayores.

Dado que la varicela recurrente y el herpes zóster son frecuentes en estos niños, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV) recomienda la vacunación de los niños infectados asintomáticos o con síntomas leves no inmunodeprimidos (categorías A1 y N1), a la edad de 12 meses con una segunda dosis a los 15 meses.

La vacuna inactivada de la gripe debe ser administrada a partir de los 6 meses de vida. En el primer año se administrarán dos dosis con intervalo de 4 semanas y posteriormente una dosis cada año.

1.2.3. Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC)

La NPC es la infección oportunista más frecuente en niños infectados por VIH. La elevada incidencia en niños menores de 6 meses, ha motivado el establecimiento de unas pautas de profilaxis (Tabla 7). Los menores de un año, por la mayor incidencia

y gravedad, deben recibir profilaxis primaria a partir de las 4-6 semanas de vida independientemente del recuento de linfocitos CD4+ que presenten. En el grupo de niños mayores de un año pero menores de 5, estaría indicada si tienen linfocitos CD4+ inferiores a 500 cel/ μ L o el porcentaje es inferior a 15. En los mayores de 6 años, si el recuento de linfocitos CD4+ es inferior a 200 cel/ μ L o el porcentaje inferior a 15. Está también indicada la profilaxis en todos los niños que hayan tenido un episodio de NPC (profilaxis secundaria) independientemente de la edad y del recuento de linfocitos CD4+ (8).

El fármaco de elección es el TMP-SMX, a dosis de 150 mg/m²/día de TMP y 750 mg/m²/día de SMX, repartidos en dos tomas cada 12 horas, por vía oral, tres días consecutivos en semana (AII). Otras opciones aceptables se exponen en la tabla 8.

Las reacciones adversas a TMP-SMX son menos frecuentes en niños que en adultos y aumentan cuanto mayor es el grado de inmunodepresión. Los efectos secundarios más comunes son exantema, fiebre y neutropenia, que cuando se presentan obligan a la retirada de la medicación y a su reintroducción posterior. Si la reacción observada es una urticaria grave, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome hipotensivo, la retirada debe ser definitiva.

Otros regímenes alternativos son pentamidina en aerosol en niños mayores de 5 años (CIII), dapsona vía oral en mayores de un mes (CII) y atovuona (CII) (Tabla 8) (6).

La reconstitución inmunológica que sucede con TARGA nos lleva a cuestionarnos la posibilidad de suspender la profilaxis primaria e incluso secundaria frente a las infecciones oportunistas. Si bien existen recomendaciones establecidas en adolescentes y adultos, no podemos dar recomendaciones para los niños por los pocos estudios al respecto.

2. Tratamiento antirretroviral

La disponibilidad de unos fármacos activos frente al VIH en el arsenal terapéutico y su administración en combinación, ha representado el avance más importante en la profilaxis de la transmisión vertical y en el tratamiento de la infección por VIH (Tabla 14).

El tratamiento antirretroviral supone un reto para el niño, su familia y los médicos que los atienden. La administración de fármacos más de una vez al día es, a menudo, problemática. Muchos de los antirretrovirales no disponen de presentaciones pediátricas y sólo están disponibles en comprimidos o cápsulas, haciendo difícil su administración en los niños de menor edad. El sabor es, en general, desagradable y el volumen de los preparados en solución elevado. La intolerancia gastrointestinal y el rechazo por parte del paciente constituyen la principal causa de fracaso terapéutico en la edad pediátrica.

La adherencia al tratamiento antirretroviral en los niños y, en especial, en los adolescentes es un punto clave. Deberán ponerse todos los medios y un equipo multidisciplinar (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogos, etc.) para ayudar a la familia y/o cuidadores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen control de los pacientes.

2.1 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL. CUÁNDO INICIARLO

Antes de instaurar un tratamiento antirretroviral es fundamental asesorar tanto a la familia como a los niños (cuando la edad es adecuada) sobre la importancia de la adherencia al tratamiento prescrito.

Uno de los puntos fundamentales en el manejo terapéutico de estos niños, es determinar cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento. No existe una opinión unánime respecto al momento en el que debe instaurarse el tratamiento en lactantes y niños infectados asintomáticos y con función inmunológica normal (categoría N1).

La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales está determinando una actitud más conservadora, por lo que debemos poner en una balanza de forma individualizada los riesgos y los beneficios de un tratamiento precoz o diferido.

Los beneficios de un tratamiento precoz serían:

- Mayor probabilidad de control de la replicación viral.
- Retrasar el deterioro del sistema inmune.
- Menor riesgo de resistencias si se consigue una respuesta al mismo.

Los riesgos de un tratamiento precoz serían:

- Deterioro de la calidad de vida, con la toma de una medicación de por vida.
- Los efectos adversos acumulativos.
- Mayor riesgo de resistencias futuras si no conseguimos una supresión viral completa.
- Limitación de opciones futuras de tratamiento al seleccionarse cuasiespecies virales con resistencias cruzadas entre las distintas clases de antirretrovirales.

Independientemente de cuando se indique el inicio del tratamiento, el objetivo debe ser reducir al máximo la replicación viral para de esta forma evitar el deterioro inmunológico y enlentecer la progresión clínica.

Existen diferencias en las recomendaciones de inicio del tratamiento entre las guías clínicas americanas y las europeas.

Según las guías americanas (9) se debería iniciar el tratamiento en todo niño con infección sintomática e inmunodepresión, independientemente de la edad y de la carga viral. Asimismo, en todos los niños menores de 12 meses independientemente de la clínica, el recuento de linfocitos CD4+ y de la carga viral. Respecto al inicio de tratamiento en niños mayores de 12 meses asintomáticos con función inmunológica normal (categoría N1) existen dos opciones. La opción recomendada por la mayoría de los clínicos es tratar, si bien existe la alternativa de esperar y monitorizar muy de cerca la carga viral, la aparición de síntomas clínicos, y el recuento de linfocitos CD4+. No se ha definido de forma exacta el nivel de ARN-VIH indicativo de un aumento de progresión. Independientemente de la edad, una carga viral mayor de 100.000 copias/ml es indicativa de inicio de tratamiento. Además debe ofrecerse tratamiento a cualquier niño con un incremento sustancial del nivel de ARN-VIH (aumento superior a 0,7 log₁₀ en menores de 2 años, e incremento

superior a 0,5 log₁₀ en mayores de dos años) , independientemente de la situación clínica o inmunológica (Tabla 9).

Las guías clínicas europeas de tratamiento antirretroviral en niños son mucho más conservadoras (10). Las recomendaciones actuales indican iniciar la terapia en niños con sintomatología severa (Categoría C) y/o en categoría 3 (inmunodepresión grave) . Se considera el inicio de la terapia en niños en estadio clínico B, categoría 2 (inmunodepresión moderada) o carga viral alta, que viene definida como más de 1.000.000 copias /ml en menores de un año o más de 100.000 copias /ml en los mayores de un año. Las guías actuales establecen claramente que se debe diferir el tratamiento en niños con poca sintomatología o asintomáticos con situación inmunológica normal (Categorías A1 y N1) o con carga viral basal baja, es decir con menos de 100.000 copias /ml en menores de 30 meses o menos de 50.000 copias /ml por encima de esta edad (Tabla 10).

2.2 ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

El tratamiento tiene como objetivo una supresión completa y duradera de la replicación viral. Para ello, es obligado utilizar una combinación potente y conseguir una buena adherencia al tratamiento, para evitar la aparición de resistencias. Dado que disponemos de pocos datos sobre seguridad y toxicidad a largo plazo de la utilización de antirretrovirales en menores de 6 meses, debemos asegurar el máximo beneficio del tratamiento iniciado con el fin de no agotar las posibilidades terapéuticas disponibles, manteniendo un estrecho control del paciente que nos permita garantizar una correcta adherencia.

El tratamiento antirretroviral en lactantes, niños y adolescentes será siempre combinado, debido a que ofrece las siguientes ventajas sobre la monoterapia:

- Menor progresión de la enfermedad y mejoría de la supervivencia.
- Supresión de la viremia mayor y más mantenida.
- Retraso en la aparición de mutantes resistentes.

En la elección de los antirretrovirales se debe tener en cuenta la facilidad de su administración, el número de dosis diarias, la tolerancia y el perfil de toxicidad, la penetración en LCR (dada la elevada frecuencia y gravedad de la encefalopatía en el niño) y las interacciones medicamentosas.

En la actualidad está contraindicada la utilización de los fármacos disponibles en monoterapia.

Las guías clínicas americanas recomiendan de primera elección la combinación de un inhibidor de proteasa (IP) y dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) (9) (Tabla 11).

En las recomendaciones europeas (Tabla 12) se dan como primera elección dos opciones, igualmente válidas, en función de la edad de los pacientes. En niños menores de 3 años asociaremos 1 IP y 2 ITIAN; entre los IP son de elección nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), a los que se ha añadido la asociación lopinavir / ritonavir. En niños mayores de 3 años otra opción válida sería efavirenz (EFV) más dos ITIAN,

o bien EFV más NFV más un ITIAN (10). Como regímenes alternativos ambas guías establecen las mismas recomendaciones.

A diferencia de las recomendaciones americanas, las europeas no consideran nunca la opción de la doble terapia (biterapia), en ninguna situación.

2.3 TERAPIA DE RESCATE O TERAPIA SUBSIGUIENTE

Los tres motivos que justifican un cambio de tratamiento antirretroviral son:

- a) El fracaso del régimen administrado, con hallazgos de progresión de la enfermedad, según los parámetros virológicos, inmunológicos o clínicos (Tabla 13).
- b) Presencia de toxicidad o intolerancia al régimen.
- c) La existencia de datos nuevos que demuestren que un fármaco o un régimen es superior al régimen actual.

La elección de un nuevo régimen terapéutico antirretroviral está determinada por las indicaciones que justifican un cambio del tratamiento y el número limitado de fármacos antirretrovirales alternativos disponibles. Aunque es posible que la eficacia de las diferentes combinaciones antirretrovirales en niños no pueda extrapolarse de los datos obtenidos en ensayos clínicos realizados en adultos, existen escasos datos sobre la farmacocinética, la dosificación adecuada y la seguridad a largo y corto plazo de las diferentes combinaciones en niños VIH+. Los nuevos regímenes deben elegirse teniendo siempre presente la repercusión de los cambios sobre las futuras opciones terapéuticas.

Cuando se elige un nuevo régimen antirretroviral en niños que han recibido un tratamiento previo, éste se debe basar en los siguientes principios:

- Cuando el tratamiento se cambia debido a toxicidad e intolerancia, siempre que sea posible, se escogerán fármacos con perfiles de toxicidad y efectos secundarios diferentes. Los médicos deben tener un conocimiento exhaustivo del perfil de toxicidad de cada fármaco antes de seleccionar el nuevo régimen. En el caso de intolerancia farmacológica, el cambio de un único fármaco en un régimen multifarmacológico y, en ciertas circunstancias, la disminución de la dosis, son otras posibles opciones. Sin embargo, la disminución de la dosis de los fármacos antirretrovirales sólo debe hacerse hasta el extremo inferior de su rango terapéutico, debiendo confirmarse su idoneidad respecto de la actividad antirretroviral mediante la monitorización de los niveles de ARN-VIH.
- Cuando se cambia el tratamiento debido a un fracaso, debemos asegurarnos que la causa del mismo no sea una falta de adherencia.
- Si el paciente realiza un cumplimiento terapéutico adecuado al régimen farmacológico prescrito, se debe asumir el desarrollo de resistencia farmacológica y, en los casos posibles, en el nuevo régimen antirretroviral debe existir, como mínimo, dos fármacos diferentes. El cambio de un solo fármaco o la adición de un fármaco a un régimen que origina fracaso da lugar a resultados subóptimos. El nuevo régimen debe incluir, como mínimo y siempre que sea posible, tres fármacos. Cuando se eligen los fármacos nuevos debe considerarse el potencial de resistencia cruzada entre los fármacos antirretrovirales.

- A la hora de considerar el cambio a un nuevo régimen, deben revisarse todas las posibles interacciones farmacológicas con las restantes medicaciones que recibe el paciente.
- Cuando el cambio terapéutico incluya un inhibidor de la proteasa, deberán tenerse en cuenta las dificultades para el correcto cumplimiento. Se explicará al niño y a su familia, las características del fármaco y las condiciones para conseguir una correcta respuesta.
- Cuando se cambia el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad en un paciente con una enfermedad avanzada, siempre debe tenerse en cuenta la calidad de vida del paciente y la posible interferencia del tratamiento en la misma.

2.4 EFECTOS ADVERSOS

La terapia antirretroviral de gran actividad consigue el control de la carga viral y ha modificado la evolución de la infección por VIH en el niño. Junto con los efectos secundarios específicos de cada fármaco, existen efectos adversos derivados de la toxicidad a medio y largo plazo del tratamiento.

Los fármacos actualmente disponibles deben administrarse de forma continuada, mientras mantengan su eficacia. El tratamiento antirretroviral prolongado, posiblemente junto con otros factores, se ha asociado a la aparición de alteraciones metabólicas (alteración del metabolismo de los lípidos, resistencia a la insulina, acidosis láctica y desmineralización ósea) y cambios en la composición corporal (lipodistrofias) (11).

Todos los patrones morfológicos descritos en adultos pueden aparecer en niños, pero con diferente incidencia (15-34 %). El patrón morfológico más frecuente de lipodistrofia en niños es el tipo II (lipohipertrofia: adiposidad troncal u abdominal, excepcionalmente asociada a cuello de búfalo). El menos frecuente sería el tipo I (lipoatrofia: pérdida periférica de la grasa facial, glútea o de miembros) y con una frecuencia intermedia el tipo III (patrón mixto).

Las alteraciones metabólicas en niños son más frecuentes que las morfológicas, las suelen preceder en el tiempo. La más frecuente es la hipercolesterolemia (38-65%), seguida de la hipertrigliceridemia (alrededor del 25%) y la hiperinsulinemia (8-10%).

No se ha demostrado claramente la asociación de síndrome metabólico o morfológico con ningún antirretroviral en concreto, aunque parecen que son más prevalentes en niños en tratamiento con IPs que en aquellos que reciben solo ITIANs. No está claro que la duración del tratamiento sea un factor determinante en exclusividad, sino que pudiera existir una susceptibilidad individual.

No existen recomendaciones específicas ante la aparición de lipodistrofias o dislipemias en niños. Debemos tomar una decisión individualizada, adaptándonos a las características del niño y la familia, primando siempre el control de la carga viral. Ante repercusiones psicológicas, mala adherencia, y/o dislipemia franca valoraremos la posibilidad de cambio de antirretrovirales, sabiendo que ello no consigue la

reversibilidad de las alteraciones morfológicas, aunque sí detiene la progresión. Las terapias de simplificación que se están ensayando en adultos deben ser evaluadas en niños. En alteraciones del metabolismo lipídico en niños se recomienda tratamiento dietético con restricción de las grasas saturadas y ejercicio físico.

Tabla 1. **Diagnóstico de la infección por VIH en niños (CDC MMWR, 1.994)**

Niños infectados por VIH:

- A.** Niños de edad inferior a 18 meses que son VIH seropositivos o son hijos de madres infectadas por VIH y que:
1. Presentan resultados positivos en dos determinaciones separadas (ambas determinaciones deben realizarse al mes de vida o después y a los 4 meses o después y excluyéndose sangre de cordón), frente a una o más de las siguientes pruebas:
 - Cultivo o cocultivo para el VIH
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el VIH
 - Antígeno VIH (p24), o
 2. Cumplen criterios clínicos de diagnóstico de SIDA, basados en la definición de casos de SIDA de 1.987 (CDC 1.987)
- B.** Niños de edad superior o igual a 18 meses hijos de madres infectadas por VIH o niños infectados por sangre, productos sanguíneos u otros mecanismos conocidos de transmisión (contacto sexual) que:
1. Presentan anticuerpos persistentemente positivos para el VIH por enzimoimmunoanálisis (EIA-ELISA) y por pruebas de confirmación (*Western blot* o inmunofluorescencia), o
 2. Cumplen cualquiera de los criterios expuestos en A.

Niños expuestos perinatalmente (E):

Niños que no cumplan los criterios de infección, y que:

1. Son seropositivos por ELISA y test confirmatorios (*Western blot* o IFA) y son menores de 18 meses al efectuar la prueba, o
2. Se desconoce su estado serológico, pero son hijos de una madre infectada por el VIH.

Niños serorrevertidos (SR):

Niños hijos de madres infectadas por el VIH, que:

1. Son seronegativos para el VIH (dos o más ELISA negativos realizados entre los 6 y 18 meses de edad, o un test negativo después de los 18 meses), y
2. No han presentado ninguna otra prueba de laboratorio que evidencie la infección por VIH (no han presentado dos pruebas de detección viral positiva, si fueron realizadas), y
3. No presentan ninguna condición de definición de SIDA.

Tabla 2. **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías clínicas.**

Categoría N: asintomática

Niños sin signos ni síntomas atribuibles a la infección VIH o que manifiestan tan solo una de las condiciones descritas en la categoría A.

Categoría A: con sintomatología leve

Niños con dos o más de las condiciones descritas a continuación, pero ninguna de las enumeradas en las categorías B y C:

- Linfadenopatía ($\geq 0,5$ cm en más de dos localizaciones; bilateral = una localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección recurrente o persistente del tracto respiratorio superior, sinusitis u otitis media

Categoría B: con sintomatología moderada

Niños con manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes a las enumeradas en las categorías A y C. Algunas de las manifestaciones clínicas de esta categoría son:

- Anemia (< 8 mg/dl), neutropenia ($< 1.000 / \mu\text{L}$) o trombocitopenia ($< 100.000 / \mu\text{L}$) que persisten durante un período de tiempo ≥ 30 días
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea (muguet), que persiste durante un periodo superior a 2 meses en niños mayores de 6 meses de edad
- Cardiomiopatía
- Infección por citomegalovirus de inicio antes de la edad de 1 mes
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por el virus herpes simple (VHS) recurrente (más de 2 episodios en el periodo de 1 año)
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS, cuyo inicio se produce antes de la edad de 1 mes
- Herpes zóster con, al menos, dos episodios diferentes o la afectación de más de un dermatoma
- Leiomiomasarcoma
- Neumonía intersticial linfoide (NIL) o complejo de hiperplasia linfoide pulmonar
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre de duración > 1 mes
- Toxoplasmosis que comienza antes de la edad de 1 mes
- Varicela diseminada

Tabla 2. (Cont.) **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías clínicas.**

Categoría C: sintomatología grave

Niños que presentan alguna de las condiciones recogidas en la definición de caso de SIDA del año 1.987, con excepción de NIL (que pertenece a la categoría B).

Condiciones incluidas en la categoría C para niños infectados por el VIH:

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones con cultivos positivos en un periodo de dos años), de los siguientes tipos: bacteriemia confirmada, neumonía, meningitis, osteoarticular o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo otitis media aguda, absceso cutáneo superficial o de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres).
- Coccidioidomicosis diseminada (en más de un lugar o además de en pulmón o cervical o ganglionar).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Infección por citomegalovirus con comienzo de los síntomas después del primer mes de vida (en más de un lugar, además de en hígado, bazo o ganglios).
- Encefalopatía (al menos uno de los siguientes hallazgos está presente durante al menos dos meses en ausencia de otra enfermedad que podría explicar estas alteraciones):
 - Fallo de adquisiciones o pérdida de capacidades o de habilidad intelectual valorada por test neuropsicológicos o de escala de desarrollo
 - Disminución del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrado por medida del perímetro craneal o atrofia cerebral demostrada por TC o RMN
 - Déficit motor, reflejos patológicos, ataxia o trastornos de la marcha.
- Infección por el virus herpes simple causando úlcera mucocutánea que persiste más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración afectando a un niño de más de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de sistema nervioso central.
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar.
- Infección por otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Infección por *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii* diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Tabla 2.(Cont.) **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías clínicas.**

- Sepsis por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida.
- Síndrome caquéctico en ausencia de una enfermedad aparte de la infección VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos:
 - Pérdida de peso mantenida > 10% de la línea basal.
 - Pérdida de peso durante el seguimiento de al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior al año.
 - Peso por debajo del percentil 5 de las tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días.
 - Diarrea crónica (dos o más deposiciones por día durante al menos 30 días).
 - Fiebre documentada (durante un mínimo de 30 días, intermitente o constante).

Tabla 3. **Sistema de clasificación de la infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana, revisado en el año 1.994: categorías inmunológicas en función del recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ según la edad específica.**

Categoría inmunológica	< 12 meses		1 – 5 años		6 – 12 años	
	Nº / µL	(%)	Nº / µL	(%)	Nº / µL	(%)
Cat. 1: Sin depresión	≥ 1.500	(≥ 25 %)	≥ 1.000	(≥ 25 %)	≥ 500	(≥ 25 %)
Cat. 2: Depresión moderada	750-1.499	(15-24%)	500-999	(15-24 %)	200-499	(15-24 %)
Cat. 3: Depresión grave	< 750	(< 15 %)	< 500	(< 15 %)	< 200	(< 15 %)

Tabla 4. **Clasificación de la infección por VIH en la edad pediátrica**

Categorías Clínicas				
Categorías inmunológicas	N	A	B	C
	Asintomáticas	Síntomas leves	Síntomas moderados	Síntomas graves
1. Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2. Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. Inmunodepresión grave	N3	A3	B3	C3

Tabla 5. Seguimiento del recién nacido de madre con infección por VIH

	RN	2 s	4-6 s	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	7 m	9 m	12 m	15 m	18 m	24 m
Control Clínico	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X	(X)	X	X	X	X
Hemograma / BQ	X	X	X		X			X						
PCR-VIH	X	X	X		X			(X)						
CD4+-CD8+			X		X			(X)			(X)			(X)
ELISA VIH	X										X		X	X
CPK			X		X			X						
Igs			(X)		X			X			(X)			(X)
Cultivo CMV o PCR-CMV	X										X			
PPD											X			X

Tabla 6. Calendario de inmunizaciones.

0 Meses	2 Meses	4 Meses	6 Meses	12-15 Meses	15-18 Meses	24 Meses	3-6 Años	11-12 Años	14-16 Años
	VPI	VPI	VPI		VPI		VPI		
	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Td
	Hib	Hib	Hib		Hib				
				Triple Vírica			Triple Vírica		
HB	HB		HB					HB	
	Men C	Men C	Men C						
	VCN7	VCN7	VCN7		VCN7	VPN23			
			Gripe	Varicela				Varicela	

Tabla 7. Recomendaciones de profilaxis de la neumonía por *P. carinii* en niños con infección VIH.

EDAD	Umbral de CD4+ o porcentaje CD4+
Nacimiento - 4 a 6 semanas	No profilaxis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+
4-6 semanas - 4 meses	Profilaxis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+
4 meses - 12 meses	- No infección (PCR o cultivo negativo): no profilaxis - Infectados: profilaxis a TODOS independientemente de la cifra de CD4+
1 - 5 años	< 500 ó < 15% : Profilaxis
6 - 12 años	< 200 ó < 15% : Profilaxis

Tabla 8. **Regímenes de profilaxis frente a la neumonía por *P. carinii* en niños.**

FÁRMACO	DOSIS	PAUTA
1.- TMP-SMX oral	150 mg / m ² / día de TMP 750 mg / m ² / día de SMX	- Cada 12 horas por vía oral, tres veces a la semana en días consecutivos (lunes, martes y miércoles). - Dosis única diaria por vía oral, tres veces a la semana, por ejemplo lunes, martes y miércoles. - Cada 12 horas por vía oral, en administración diaria. - Cada 12 horas por vía oral, tres veces a la semana en días alternos (lunes, miércoles y viernes)
2.- Dapsona oral	2 mg / kg (máximo 100 mg) 4 mg / kg (máximo 200mg)	Diario Semanal
3.- Pentamidina en aerosol	300 mg	Mensual
4.- Atovaquone	1-3 meses y > 24 meses: 30 mg /kg 4 meses - 24 meses: 45 mg / kg	Diario Diario

Tabla 9. **Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones americanas)**

- Síntomas clínicos asociados con una infección por VIH (es decir, categorías clínicas A, B ó C [tabla 2]).
- Hallazgos de depresión inmunológica, en función del número absoluto o porcentaje de linfocitos CD4+ (es decir, categoría inmunológica 2 ó 3 [tabla 3]).
- Edad < 12 meses, independientemente del estado clínico, inmunológico o virológico.*
- En los niños asintomáticos de edad ≥ 1 año con un estado inmunológico normal, pueden considerarse dos opciones:
 - Opción 1: iniciar el tratamiento, independientemente de la edad o de la sintomatología
 - Opción 2: retrasar el tratamiento en aquellas situaciones con riesgo bajo de progresión de la enfermedad clínica y en las que otros factores (por ejemplo, problemas relacionados con la duración de la respuesta, la seguridad y la adherencia) favorecen el retraso del tratamiento. En dichos casos, el médico debe realizar de forma sistemática una monitorización de la situación clínica, inmunológica y virológica. Los factores a considerar cuando se decide iniciar el tratamiento son:
 - Número de copias de ARN-VIH elevado o creciente.
 - Disminución rápida del número o porcentaje de linfocitos CD4+ hasta valores próximos a los indicativos de una depresión inmunológica moderada (categoría inmunológica 2 [tabla 3]).
 - Desarrollo de síntomas clínicos.

Tabla 10. **Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones europeas)**

1. Indicado
<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas graves (Categoría C) - Inmunodepresión severa (Categoría 3)
2. Considerar
<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas moderados (Categoría B) - Inmunodepresión moderada (Categoría 2) - Carga viral basal elevada <ul style="list-style-type: none"> • > 106 copias / ml (< 1 año) • > 105 copias / ml (> 1 año)
3. Diferir
<ul style="list-style-type: none"> - Asintomáticos o síntomas leves (Categorías N ó A) - Sin inmunodepresión (Categoría 1) - Carga viral basal baja <ul style="list-style-type: none"> • < 105 copias / ml (1 – 30 meses) • < 50.000 copias / ml (> 30 meses)

Tabla 11. **Pautas antirretrovirales recomendadas como tratamiento inicial de niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones americanas)**

1. Enérgicamente recomendados

Hallazgos obtenidos en ensayos clínicos de un efecto clínico beneficioso y/o una supresión mantenida de la replicación del VIH en adultos, niños o ambos.

- A.** Un inhibidor de la proteasa muy activo (nelfinavir o ritonavir) más dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN):
 - Combinaciones dobles de ITIAN recomendadas:
 - Combinaciones con más información: ZDV+ddl, ZDV+3TC y estavudina (d4T)+ddl
 - Otras combinaciones con menos información: d4T + 3TC y ZDV + ddC
- B.** En niños que pueden ingerir cápsulas:
 - Efavirenz + 2 ITIAN o efavirenz + nelfinavir + 1 ITIAN

2. Recomendado como alternativa

Hallazgos obtenidos en ensayos clínicos de supresión de la replicación viral, pero

- 1) La duración de dicha respuesta puede ser menor en adultos, en niños o en ambos que con las pautas enérgicamente recomendadas o es posible que no se haya definido todavía la respuesta; o
- 2) Los hallazgos de eficacia no superan sus posibles consecuencias adversas (toxicidad, interacciones farmacológicas, coste económico, etc.);
- 3) La experiencia con esas pautas es escasa en niños y lactantes

- A.** Nevirapina + 2 ITIAN
- B.** Abacavir en combinación con ZDV y 3TC
- C.** Lopinavir / ritonavir con 2 ITIAN o 1 ITIAN + 1 ITINAN
- D.** IDV o SQV en cápsulas de gelatina blanda con 2 ITIAN en niños que puedan tragar cápsulas

3. Recomendado en circunstancias especiales

Hallazgos obtenidos en ensayos clínicos de

- 1) Supresión virológica de menor duración que la conseguida con los regímenes enérgicamente recomendados o con las pautas alternativas; o
- 2) Los datos son preliminares o no concluyentes para su uso como tratamiento inicial, pero puede constituir una pauta razonable en ciertas circunstancias especiales

- A.** 2 ITIANs
- B.** Amprenavir en combinación con 2 ITIANs o abacavir

4. No recomendados

Se han documentados hallazgos frente a su empleo como consecuencia de

- 1) El posible desarrollo de toxicidad superpuesta o
- 2) Su uso puede ser virológicamente indeseable o ambos hechos

- A.** Ninguna monoterapia
- B.** d4T y ZDV
- C.** ddC y ddl
- D.** ddC y d4T
- E.** ddC y 3TC

Tabla 12. **Pautas antirretrovirales recomendadas como tratamiento inicial de niños con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Recomendaciones europeas)**

1. Enérgicamente recomendados
<p>A. Niños menores de 3 años</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un inhibidor de la proteasa más dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN): <ul style="list-style-type: none"> - IP: nelfinavir, ritonavir, lopinavir / ritonavir - Combinaciones dobles de ITIAN recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Combinaciones con más información: ZDV+ddl, ZDV+3TC, d4T+ddl y d4T+3TC ◊ Otras combinaciones con menos información: ZDV+ddC, ZDV+ABC y 3TC+ABC <p>B. Niños mayores de 3 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz + 2 ITIAN o efavirenz + nelfinavir + 1 ITIAN
2. Recomendado como alternativa
<p>A. Nevirapina + 2 ITIAN</p> <p>B. Tres ITIAN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opción más recomendada: Abacavir en combinación con 2 ITIAN • Opciones con menos probabilidad de éxito: ZDV+ddl+3TC y ddl+d4T+3TC <p>C. IPs alternativos en niños que pueden tragar cápsulas: IDV, SQV en cápsulas de gelatina blanda y amprenavir (APV) en mayores de 4 años</p>
3. No recomendados
<p>A. Ninguna monoterapia</p> <p>B. Ninguna biterapia</p>

Tabla 13. **Consideraciones sobre el cambio del tratamiento antirretroviral en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)***

Consideraciones virológicas*
<ul style="list-style-type: none">• Una respuesta virológica inferior a la mínimamente aceptable después de 8-12 semanas de tratamiento. En los niños que reciben tratamiento antirretroviral con 2 ITIAN y 1 IP, se considera como respuesta aceptable la disminución inferior a 10 veces (1,0 log₁₀) respecto a los niveles basales de ARN-VIH. En los niños que reciben un tratamiento antirretroviral menos potente (es decir, combinaciones con dos ITIAN), la respuesta insuficiente se define como una reducción inferior a cinco veces (0,7 log₁₀), respecto a los niveles basales, de ARN-VIH.• La ausencia de una supresión de los niveles de ARN-VIH hasta valores indetectables después de 4-6 meses de tratamiento antirretroviral.†• Detección repetida de niveles de ARN-VIH en niños que mostraron inicialmente una respuesta al tratamiento antirretroviral con niveles indetectables.• Un incremento reproducible del número de copias de ARN-VIH en niños que han mostrado previamente una respuesta importante de los niveles de ARN-VIH, a pesar de tener niveles bajos y detectables de ARN-VIH. Este incremento justificaría un cambio del tratamiento si después de haber comenzado la pauta terapéutica se advierte un aumento superior a tres veces (>0,5 log₁₀) del número de copias en niños de edad ≥ 2 años y un aumento superior a cinco veces (0,7 log₁₀) en niños de edad < 2 años.
Consideraciones inmunológicas*
<ul style="list-style-type: none">• Cambio en la clasificación inmunológica (Tabla 3).• En niños con porcentajes de linfocitos CD4+ < 15% (es decir, los que pertenecen a la categoría inmunológica 3), una disminución persistente, igual o superior a cinco percentiles del porcentaje de linfocitos CD4+ (por ejemplo, desde el 15% hasta el 10%).• Una disminución rápida y mantenida del recuento absoluto de linfocitos CD4+ (por ejemplo, una disminución mayor del 30% en un período inferior a 6 meses).
Consideraciones clínicas
<ul style="list-style-type: none">• Deterioro progresivo del desarrollo neurológico.• Fracaso del crecimiento, definido como una disminución persistente de la velocidad de incremento del crecimiento-peso, a pesar de un apoyo nutritivo adecuado y sin otra posible explicación.• Progresión de la enfermedad, definida como la progresión desde una categoría pediátrica clínica hasta la siguiente (por ejemplo, desde la categoría clínica A hasta la categoría B).‡

*Antes de considerar el cambio de tratamiento, deben realizarse como mínimo dos determinaciones (con un intervalo mínimo de 1 semana).

† Cuando se contemplan los posibles cambios de fármacos, debe considerarse el nivel de ARN-VIH de los niños en el momento de comenzar el tratamiento y la reducción conseguida por el mismo. Por ejemplo, puede que no esté justificado un cambio inmediato del tratamiento cuando exista una disminución mantenida del número de copias de ARN-VIH de 1,5-2 log₁₀, aunque esos niños sigan teniendo niveles bajos detectables de ARN-VIH.

‡ Es posible que no esté indicado cambiar el tratamiento en los pacientes con parámetros inmunológicos y virológicos estables y progresión de una categoría clínica hasta la siguiente. Por tanto, en los pacientes en los que la progresión de la enfermedad no se asocie con un deterioro neurológico o un fracaso del crecimiento, a la hora de cambiar el tratamiento es necesario tener presente los parámetros virológicos e inmunológicos.

Tabla 14. **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

I. INHIBIDORES NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ITIAN)

1. Abacavir (ABC), ZIAGEN®

Preparaciones: solución oral: 20 mg/ml; comprimidos de 300 mg.

Comprimidos en combinación con zidovudina y lamivudina: TRIZIVIR (300 mg AZT, 150 mg 3TC, 300 mg ABC).

Dosificación

- Dosis neonatal: no aprobado para niños < 3 meses; entre 1 y 3 meses en estudio una dosis de 8 mg/kg dos veces al día.
- Dosis pediátrica/adolescentes: 8 mg/kg dos veces al día (máximo 300 mg dos veces al día).

2. Didanosina (dideoxinosina) (ddI), VIDEX®

Preparaciones: polvo pediátrico para solución oral (cuando se reconstituye como una solución que contiene un

- Compuesto antiácido: 10 mg/ml; comprimidos masticables con tampón: 25, 50, 100, 150 y 200 mg; polvo.

- Tamponado para solución oral: 100, 167 y 250 mg; cápsulas liberación tardía: VIDEX EC 125, 200, 250 y 400 mg.

Dosificación

- Dosis neonatal (lactantes de edad < 90 días): 50 mg/m² de superficie corporal cada 12 horas.
- Dosis pediátrica habitual: en combinación con otros antirretrovirales: 90 mg/m² cada 12 horas.
- Rango de dosificación pediátrica: 90-150 mg/m² cada 12 horas. (Nota: puede ser necesario dosis superiores en pacientes con una patología del SNC).
- Dosis en adolescentes/adultos: peso ≥ 60 kg: 200 mg dos veces al día; peso < 60 kg: 125 mg dos veces al día; puede darse una vez al día para mejorar la adherencia, pero dos veces al día consigue mejor respuesta terapéutica.
- VIDEX EC, dosis en adolescentes/adultos: peso > 60 kg: 400 mg una vez al día; peso < 60 kg: 250 mg una vez al día.

3. Lamivudina (3TC), EPIVIR®

Preparaciones: solución: 10 mg/ml; comprimidos: 150, 300 mg.

Comprimidos en combinación con zidovudina: COMBIVIR (300 mg de AZT y 150 mg de 3TC).

Comprimidos en combinación con AZT y Abacavir: TRIZIVIR (300 mg AZT, 150 mg 3TC, 300 mg ABC).

Dosificación

- Dosis neonatal (lactantes de < 30 días): 2 mg/kg dos veces al día.
- Dosis pediátrica: 4 mg/kg dos veces al día.
- Dosis adolescentes/adultos: peso ≥ 50 kg: 150 mg dos veces al día; peso < 50 kg: 2 mg/kg dos veces al día.
- Dosis en adolescentes/adultos de COMBIVIR y de TRIZIVIR: 1 comprimido dos veces al día.

Tabla 14.(Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

4. Estavudina (d4T), ZERIT®

Preparaciones: solución: 1 mg/ml; cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg.

Dosificación

- Dosis neonatal: en valoración en el protocolo PACTG-332.
- Dosis pediátrica: 1 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (hasta un peso de 30 kg).
- Dosis en adolescentes/adultos: peso corporal \geq 60 kg: 40 mg dos veces al día; peso corporal < 60 kg: 30 mg dos veces al día.

5. Zalcitabina (ddC), HIVID®

Preparaciones: jarabe: 0,1 mg/ml (investigación); comprimidos: 0,375 y 0,75 mg.

Dosificación

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica habitual: 0,01 mg/kg de peso corporal cada 8 horas.
- Dosis en adolescentes/adultos: 0,75 mg tres veces al día.

6. Zidovudina (ZDV, AZT), RETROVIR®

Preparaciones: jarabe: 10 mg/ml; cápsulas: 100 mg; comprimidos: 300 mg; concentrado para inyección/infusión

- Intravenosa: 10 mg/ml; comprimidos en combinación con 3TC (COMBIVIR) y 3TC y ABC (TRIZIVIR).

Dosificación

- Dosis en prematuros: (dosis neonatal estándar puede ser excesiva en prematuros). En estudio el protocolo PACTG-331: 1,5 mg/kg cada 12 horas desde el nacimiento hasta 2 semanas de edad; luego, aumentar hasta 2 mg/kg cada 8 horas.
 - Dosis neonatal (lactantes de edad < 90 días):
 - Oral: 2 mg/kg de peso cada 6 horas.
 - Intravenosa: 1,5 mg/kg cada 6 horas.
 - Dosis pediátrica habitual:
 - Oral: 160 mg/m² de superficie corporal cada 8 horas.
 - Intravenosa (infusión intermitente): 120 mg/m² de superficie corporal cada 6 horas.
 - Intravenosa (infusión continua): 20 mg/m² de superficie corporal por hora.
 - Rango de dosificación pediátrica: desde 90 mg/m² hasta 180 mg/m² cada 6-8 horas.
 - Dosis en adolescentes/adultos: 200 mg tres veces al día ó 300 mg dos veces al día.
-

Tabla 14. (Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

II. INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ITINAN)

1. Delavirdina (DLV), RESCRIPTOR®

Preparaciones: comprimidos: 100 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica: desconocida.
- Dosis en adolescentes / adultos: 400 mg tres veces al día ó 600 mg dos veces al día (en investigación). No disponible en nuestro país.

2. Efavirenz (DMP –266), SUSTIVA®

Preparaciones: cápsulas 50, 100, 200, 600 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica: administrar una vez al día;
 - 10 - < 15 kg: 200 mg
 - 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

Actualmente no existen datos disponibles sobre la dosificación adecuada en menores de 3 años.

- Dosis en adolescentes/adultos: 600 mg una vez al día.

3. Nevirapina (NVP), VIRAMUNE®

Preparaciones: suspensión 10 mg/ml; comprimidos 200 mg.

Dosificación: se administra a una dosis inferior, que debe aumentarse gradualmente, lo que permite disminuir el desarrollo de exantema cutáneo.

- Dosis neonatal (hasta la edad de 2 meses): en estudio el protocolo PACTG-356: 5 mg/kg ó 120 mg/m², una vez al día durante 14 días, seguidos de 120 mg/m² cada 12 horas durante 14 días, y posteriormente, 200 mg/m² cada 12 h.
- Dosis pediátrica: 120 - 200 mg/m² cada 12 horas. Nota: se debe iniciar el tratamiento con 120 mg/m² (dosis máxima 200 mg), una vez al día durante 14 días. Aumentar hasta la dosis completa (120 - 200 mg/m²), que debe administrarse cada 12 horas (dosis máxima 200 mg cada 12 horas) si no se produce un exantema u otros efectos indeseables.

○

7 mg / kg cada 12 horas, con una edad < 8 años

4 mg / kg cada 12 horas, con una edad > 8 años

Nota: instaurar un tratamiento inicial con la dosis diaria durante 14 días e incrementar la dosis si no se produce un exantema u otro efecto indeseable.

- Dosis en adolescentes/adultos: 200 mg cada 12 horas. Nota: instaurar el tratamiento inicial con 200 mg, administrados una vez al día, durante los primeros 14 días. Aumentar hasta la dosis completa cada 12 horas, si el paciente no presenta un exantema cutáneo u otro efecto indeseable.

Tabla 14. (Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

III. INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

1. Amprenavir (APV), AGENERASE®

Preparaciones: solución oral de 15 mg/ml; cápsulas de 50 y 150 mg.

Dosificación:

No recomendado en niños menores de 4 años.

- Dosis pediátrica/adolescentes (<50kg): en niños de 4-12 años de edad ó 13-16 años y peso inferior a 50 kg:
 - Solución oral: 22,5 mg/kg dos veces al día, ó 17 mg/kg tres veces al día (dosis máxima diaria 2.800 mg).
 - Cápsulas: 20 mg/kg dos veces al día, ó 15 mg/kg tres veces al día (dosis máxima diaria 2.400 mg).

2. Indinavir (IDV), CRIVAN®

Preparaciones: cápsulas: 200 y 400 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida. Debido al efecto secundario de la hiperbilirrubinemia, no debe administrarse este fármaco en neonatos hasta que se disponga de información adicional.
- Dosis pediátrica: en estudio en ensayos clínicos; 500 mg/m² de superficie corporal cada 8 horas. Los pacientes con una superficie corporal pequeña pueden precisar dosis inferiores (300-400 mg/m² cada 8 h).
- Dosis en adolescentes/adultos: 800 mg cada 8 horas.

3. Lopinavir / ritonavir (LPV / RTV), KALETRA®

Preparaciones: solución pediátrica oral con 80 mg de LPV y 20 mg de RTV por ml; cápsulas con 133'3 mg de LPV y 33'3 mg de RTV.

Dosificación:

- Dosis neonatal: no existen datos farmacocinéticos en niños menores de 6 meses.
 - Pacientes que no reciben tratamiento concomitante con nevirapina o efavirenz:
 - Dosis pediátrica: de 6 meses a 12 años (sin NVP o EFV)
 - 7 - < 15 kg: 12 mg LPV y 3 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - 15 – 40 kg: 10 mg LPV y 2'5 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - > 40 kg: 400 mg LPV y 100 mg RTV (3 cápsulas ó 5 ml) dos veces al día con alimentos.
- O
- 230 mg LPV y 57'5 mg RTV / m² dos veces al día, con alimentos, hasta una dosis máxima de 400 mg LPV / 100 mg RTV.
 - Dosis adolescentes/adultos: 400 mg LPV / 100 mg RTV (3 cápsulas ó 5 ml) dos veces al día, con alimentos.
 - Pacientes que reciben tratamiento concomitante con nevirapina o efavirenz (que induce el metabolismo de lopinavir, disminuye los niveles plasmáticos y obliga a la administración de una dosis más elevada de LPV/RTV) y en los pacientes con tratamiento previo y sospecha de una disminución de la susceptibilidad a lopinavir (como en los pacientes con tratamiento previo con otros IPs):

Tabla 14. (Cont.) **Características de los fármacos antirretrovirales disponibles**

- Dosis pediátrica: de 6 meses a 12 años (sin NVP o EFV)
 - 7 - < 15 kg: 13 mg LPV y 3'25 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - 15 – 40 kg: 11 mg LPV y 2'75 mg RTV / kg dos veces al día, con alimentos.
 - > 40 kg: 533 mg LPV y 133 mg RTV (4 cápsulas ó 6'5ml) dos veces al día con alimentos.
-
- 300 mg LPV y 75 mg RTV / m² dos veces al día, con alimentos, hasta una dosis máxima de 533 mg LPV / 133 mg RTV.
- Dosis adolescentes/adultos: 533 mg LPV / 133 mg RTV (4 cápsulas ó 6'5 ml) dos veces al día, con alimentos.

4. Nelfinavir (NFV), VIRACEPT®

Preparaciones: polvo para suspensión oral: 50 mg en el nivel 1 de la cucharilla dosificadora (200 mg en el nivel 1 de la cucharilla de té); comprimidos de 250 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: en estudio en el protocolo PACTG-353: 40 mg/kg dos veces al día.
- Dosis pediátrica: actualmente en revisión; la dosis aprobada por la FDA es de 20 – 30 mg / kg de peso corporal tres veces al día. Sin embargo, suelen emplearse dosis más elevadas, de 45 mg / kg cada 8 horas. Se está estudiando una dosificación dos veces al día (dosis de 50 – 55 mg / kg) en pacientes pediátricos más mayores (> 6 años de edad).
- Dosis en adolescentes/adultos: 1.250 mg (5 comprimidos) dos veces al día ó 750 mg (3 comprimidos) tres veces al día. En adultos se están estudiando dosis de 1.500 mg (6 comprimidos) dos veces al día.

5. Ritonavir (RTV), NORVIR®

Preparaciones: solución oral: 80 mg/ml; cápsulas: 100 mg.

Dosificación:

- Dosis neonatal: en estudio en el protocolo PACTG-354 (farmacocinética de dosis única).
- Dosis pediátrica habitual: 400 mg/m² de superficie cada 12 horas. Para disminuir al mínimo las náuseas/vómitos, se debe iniciar el tratamiento con 250 mg/m² superficie cada 12 horas, y aumentar gradualmente la dosis durante un período de 5 días, según la tolerancia, hasta la dosis completa.
- Rango de dosificación pediátrica: 350-400 mg/m² de superficie corporal cada 12 horas.
- Dosis en adolescentes/adultos: 600 mg dos veces al día. Para disminuir al mínimo las náuseas/vómitos se debe iniciar el tratamiento con 300 mg dos veces al día e incrementar la dosis gradualmente, durante un período de 5 días, según la tolerancia, hasta la dosis completa.

6. Saquinavir, INVIRASE® (cápsulas gelatina dura) y FORTOVASE® (cápsulas gelatina blanda)

Preparaciones: cápsulas de gelatina dura: 200 mg; cápsulas de gelatina blanda: 200 mg. Tener presente que no se recomienda el uso de saquinavir-HGC (Invirase) excepto en combinación con ritonavir.

Dosificación:

- Dosis neonatal: desconocida.
- Dosis pediátrica: en estudio: 50 mg / kg cada 8 horas como único inhibidor de la proteasa y 33 mg / kg cada 8 horas como tratamiento habitual con nelfinavir.
- Dosis en adolescentes/adultos: cápsulas de gelatina blanda: 1200 mg tres veces al día ó 1.600 mg dos veces al día.

Bibliografía

1. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group. *N Engl J Med* 1994;1173 -1180.
2. Cooper E. R., Charurat M., Mofenson L., et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29: 484 -494.
3. HIV/AIDS. Treatment Information Service (ATIS). Recommendations for use antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. August 30, 2002. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
4. Recomendaciones de GESIDA. Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244 - 303.
5. CDC 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (no. RR-12).
6. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infection among HIV-1 infected persons. *MMWR* 2002; 51 (no RR-8).
7. Manual de vacunas en Pediatría. Edición española 2001. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.
8. USPHS / IDSA. Prevention of opportunistic infections working group 1999. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with immunodeficiency virus. *MMWR* 1999; 48 (no RR-10): 1-66.
9. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. December 2001. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
10. Sharland M., Castelli G., Ramos J. T., et al. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines for HIV- infected children. *HIV Medicine* 2002; 3: 215- 226.
11. Jaquet D., Levine M., Ortega-Rodriguez E., et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000; 14: 2123 - 2128.