



UNAP



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
“RAFAEL DONAYRE ROJAS”**

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN
MEDICINA HUMANA CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA VIA
RESIDENTADO MEDICO**

TITULO:

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS

**REVISION BIBLIOGRAFICA PARA OPTAR EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

AUTOR:

M.C. NADIUSKA VIOLETA ROSAS CHANG

IQUITOS – PERU

2016

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Revisión Bibliográfica aprobada el día 01 de junio del 2016 a las 8:00 horas en el Auditorio de la Escuela de Postgrado de la Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, en la ciudad de Iquitos – Perú

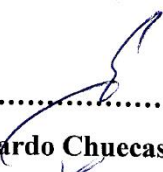
Miembros del Jurado:



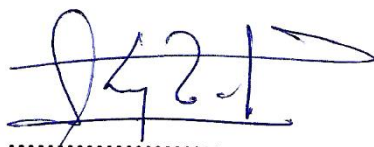
.....
Dr. Juan Raúl Seminario Vilca
Presidente



.....
Dr. José Wilfredo Sánchez Arenas
Miembro



.....
Dr. Eduardo Chuecas Velásquez
Miembro



.....
Dra. Ana Rodríguez Andrade
Miembro

INDICE

	Página
Índice	2
Introducción	5
Definiciones Operacionales	6
Manejo del niño expuesto al VIH	11
- Grafico 1: Flujograma para el tratamiento antirretroviral del Niño infectado con VIH	12
- Tabla 1: Tabla visual de evaluación de riesgo en lactante <18 meses	13
- Tabla 2: Riesgo de infección alto o bajo para VIH	14
- Tabla 3: Tabla visual de evaluación de riesgo en niños >18 meses a 17 años	15
- Tabla 4: Riesgo de infección alto o bajo para VIH	16
Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive	18
- Medidas generales en la atención del niño o niña hijo (a) de madre con VIH	18
- Clasificación de la Infección VIH/SIDA según categorías Clínicas e inmunológicas	19
- Tabla 5: Categorías clínicas e inmunológicas	19
- Categorías inmunológicas según edad y recuento de CD4	20
- Tabla 6: Categorías inmunológicas según edad y recuento de CD4	20
- Categorías Clínicas para niños menores de 13 años con Infección por VIH	20
- Tabla 7: Categorías clínicas para niños con infección por VIH	20
- Inmunizaciones en el niño expuesto o con VIH	23
- Tabla 8: Inmunizaciones para niños expuestos o con VIH	26

	Página
- Seguimiento Clínico del niño o niña con VIH	26
- Profilaxis de enfermedades oportunistas	26
- Tabla 9: Profilaxis de enfermedades oportunistas	27
- Consideraciones Especiales en Pediatría de la Infección con VIH	27
Aspectos Generales del Tratamiento en el Niño	29
Impacto del TARGA en la evolución de los niños	31
Respuesta Viroológica al TARGA	33
Momento de Inicio del TARGA	35
Fármacos para Iniciar TARGA	37
TARGA en niños, niñas y adolescentes	38
- Consideraciones generales para TARGA en niñas, niños y Adolescentes infectados por el VIH	38
o Objetivos de TARGA en NNAVVS	38
o Adherencia al tratamiento	38
o Criterios para inicio de TARGA	39
- Esquemas de TARGA	40
- Tabla 10: Esquemas de TARGA	41
- Terapias de simplificación en niños	42
- Seguimiento de niños y niñas en TARGA	43
- Evaluación de Criterios para cambio de TARGA	44
- Tabla 11: Medicamentos Antirretrovirales y dosis	48
- Adherencia al TARGA	49
o Objetivo de la adherencia	51
o Estrategias para promover la adherencia a los fármacos antirretrovirales	51
o Evaluación de la adherencia previa al TARGA	52
o Consejería	52
o Determinación de inicio del tratamiento	53

Tratamiento Antirretroviral en Niños - M.C. Nadiuska Violeta Rosas Chang - 2016

○ Riesgo de falla de adherencia	53
	Página
○ Seguimiento de la adherencia	53
○ Monitorización de la adherencia en niños con Tratamiento	54
Perspectivas futuras	55
Bibliografía	57

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS

INTRODUCCION

En los últimos años se han producido grandes avances en la prevención y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), tanto en adultos como en niños, sobre todo desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

A su vez, se han cumplido las previsiones más pesimistas y la pandemia continúa propagándose de forma devastadora por todo el mundo. De los 40 millones de personas infectadas en el mundo a finales de 2004, se estima que 3 millones corresponden a niños, la gran mayoría de países en vías de desarrollo. Anualmente se infectan unos 800000 niños en el mundo, y en estos países tan sólo un 2% de ellos recibe TARGA (1)

La transmisión vertical es la forma de contagio más frecuente en el niño. Al ofrecerse rutinariamente la prueba del VIH a todas las gestantes, se ha mejorado la identificación de la embarazada infectada, lo que permite iniciar el tratamiento antirretroviral durante el embarazo, en el parto y en el recién nacido, con lo cual se logra que menos del 2% de los hijos de madres seropositivas resulten infectados.

Sin embargo, continúa aumentando el número de niños infectados. Siguen produciéndose nuevas infecciones por transmisión vertical, ya sea por falta de identificación precoz o bien por no optimizarse todas las medidas preventivas posibles (2,3).

DEFINICIONES OPERACIONALES

Infección perinatal por el VIH-1:

. **Menor de 18 meses:** VIH positivo o nacido de madre con VIH y:

A1. Resultado positivo en dos determinaciones separadas de uno o más de las siguientes pruebas de detección de VIH:

Cultivo VIH

Reacción de cadena polimerasa (PCR)

Ag p24, o

A2. Cumple con criterios para diagnóstico de SIDA basado en la definición de casos y vigilancia de SIDA de la CDC del 2004

. **Mayor o igual de 18 meses:**

B1. Dos pruebas de ELISA reactivos con prueba confirmatoria positiva (LIA/Western Blot o Inmunofluorescencia IFA), o

B2. Cumple cualquiera de los criterios señalados en A.

SIDA: Todos los casos de la categoría clínica C más aquellos con Neumonía Intersticial Linfoide.

Hijo de madre infectada VIH o Exposición perinatal: Niño o niña nacido de madre infectada por el VIH, que no cumple los criterios anteriores y es seropositivo por ELISA y Western Blot o IFA y tiene menos de 18 meses al momento de la prueba, o no se conoce su estado de anticuerpos pero ha nacido de madre infectada por el VIH. Hijo/a de pareja discordante (madre seronegativa, posibilidad de encontrarse en período de ventana).

Serorevertores: Niño nacido de madre infectada por el VIH y tiene anticuerpos negativos con 2 pruebas de ELISA-VIH negativas realizadas entre los 6 y 18 meses o una prueba de ELISA-VIH negativa en mayores de 18 meses, y no ha tenido ninguna condición que defina SIDA

Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA): es el uso de tres o más drogas antirretrovirales de diferente actividad farmacológica que permite la

disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables conduciendo a la recuperación inmunológica y clínica del paciente.

Tratamiento “naive” o de inicio: TARGA a pacientes sin experiencia previa de terapia antirretroviral.

Tratamiento de “rescate”: TARGA a pacientes que ya han recibido tratamiento naive con falla virológica o inmunológica por fracaso terapéutico atribuido a resistencia.

Pruebas Serológicas:

- **Elisa VIH.** Existen varios tipos, algunos conocidos como prueba rápidas. La sensibilidad es muy alta, en todos los tipos existentes, para detectar la IgG específica. Sin embargo debido al pasaje transplacentario de IgG materno, esta prueba es de utilidad diagnóstica a partir del 18 mes de vida. Dos pruebas negativas después del 6to mes son altamente sensibles de no infección por transmisión vertical.

Los valores actualmente existentes son: Reactivo y No reactivo. En niñas y niños mayores de 18 meses una prueba positiva es casi 100 % sensible para confirmar el diagnóstico, por extrema seguridad se solicita el IFI, LIA o Western Blot como pruebas confirmatorias

- **IFI – VIH:** Prueba de Inmuno-Fluorescencia Indirecta (IFI) para VIH es la primera prueba confirmatoria que se realiza en los laboratorios de referencia en Lima, Perú y requiere de un microscopio de luz fluorescente. El IFI para VIH utiliza normalmente células H9 infectadas y no infectadas por el VIH-1 fijadas en pocillos de un portaobjetos. Si el suero del paciente contiene anticuerpos contra el VIH entonces se unirá el conjugado fluorescente (una anti IgG humana con isotiocianato de fluoresceína) y la prueba será reportada como reactiva.

- **LIA – VIH:** Inmuno-ensayo en línea (Line Inmuno Assay) es una prueba confirmatoria, reemplaza y se interpreta como el Western Blot para detección de anticuerpos anti VIH 1, VIH-1 grupo O y VIH-2, en suero o plasma. Los antígenos, que son proteínas recombinantes y péptidos sintéticos de VIH-1 y VIH-2, se colocan en línea sobre una tira plástica y contiene bandas de control en la tira

para la lectura y validación de la prueba además de los siguientes Antígenos de VIH 1: p17, p24, p31, gp41, y gp120 VIH 2: gp36 y gp 105.

- **Western Blot:** Detecta anticuerpos específicos contra el virus por medio de un gelectroforético al que se le adiciona el suero del sujeto. Tiene las mismas limitaciones que el ELISA

Pruebas Virales

- **Prueba de Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** Prueba basada en la amplificación del genoma viral, y que tiene una alta sensibilidad y especificidad que le permite convertirse en prueba confirmatoria, desde los primeros meses de vida. Tiene sensibilidad alta mayor de 90% a las 2 a 4 semanas de vida

- **PCR de ADN-VIH:** es la prueba más usada actualmente en niños pequeños para confirmar el diagnóstico. La sensibilidad se inicia desde las primeras dos semanas de vida con valores alrededor del 40% hasta llegar al cuarto mes a valores de 100 % de sensibilidad y especificidad. Dos pruebas positivas confirman la enfermedad a cualquier edad. Una prueba negativa luego de los cuatro meses aleja la posibilidad de infección.

- **PCR de ARN-VIH:** puede reemplazar al PCR-ADN como método diagnóstico, permite la cuantificación del virus en copias por mililitro de plasma por lo que se le llama 400 copias/ml Carga viral del VIH. Actualmente la que realiza el Instituto Nacional de Salud tiene un mínimo de carga viral detectable es mayor de 40 copias/ml.

- **Cultivo viral:** Es muy sensible y específico en niños mayores de 6 meses de edad, pero tiene limitaciones en el precio y en el tiempo de ejecución (hasta un mes). Ha sido sustituido como en muchos casos de detección viral por las pruebas de PCR.

- **Recuento de linfocitos CD4:** Recuento de las células de glóbulos blancos que contienen el marcador de superficie CD4 y que constituyen el principal blanco del VIH. Se mide por mm³, los valores normales varían según edad.

- **Carga viral:** se utiliza la técnica de PCR para detectar VIH-RNA y permite la cuantificación del virus en copias por mililitro de plasma. Se considera como indetectable 40 copias o menos por mililitro.
- **Pruebas para Determinación de Resistencia:** Existen dos grandes grupos de técnicas para la determinación de resistencias del VIH al tratamiento antirretroviral: las genotípicas y las fenotípicas.

Genotipificación: tienen como base el análisis del genoma y por tanto encuentran la presencia de mutaciones. En función del principio en que se basen, el número de mutaciones detectables es distinto. Las técnicas que utilizan la secuenciación detectan todas las mutaciones presentes en las regiones del genoma del VIH que codifican para la retrotranscriptasa y para la proteasa. Cuando el fundamento de la técnica es la hibridación, sólo se encuentra determinado número de mutaciones de significación conocida.

Para realizar esta prueba, es necesario que en el momento de hacerla, la carga viral esté detectable con un mínimo de 1000 copias/ml, no se recomienda que se suspenda o se cambie el tratamiento y si la infección es reciente, la Genotipificación se debe hacer antes de iniciar tratamiento, siempre que la madre haya recibido TARGA durante la gestación. Una precaución importante para tener en cuenta a la hora de tomar las muestras para determinar resistencia, es asegurar que en ese momento el paciente continúa con el tratamiento que supuestamente ha fracasado. Se recomienda que el plazo máximo transcurrido entre el cese del tratamiento y la detección de resistencias no supere los 15 días, pues el rápido recambio de la población viral conduciría a un predominio de subpoblaciones salvajes que daría lugar a falsos negativos en la determinación de resistencias.

Fenotipificación: Las pruebas fenotípicas consisten en sistemas de replicación in vitro que enfrentan al virus con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales. El grado de inhibición del crecimiento se establece por comparación con una cepa de referencia.

Tratamiento Antirretroviral en Niños - M.C. Nadiuska Violeta Rosas Chang - 2016

Entre las principales ventajas que presentan las pruebas fenotípicas de resistencia a los fármacos antirretrovirales están su capacidad para medir directamente la sensibilidad al fármaco en cuestión, de forma importante aportan información sobre resistencias cruzadas, que se pueden aplicar a cualquier molécula. La desventaja es que son muy caras.

MANEJO DEL NIÑO EXPUESTO AL VIH

Todo niño hijo de madre infectada por el VIH debe ser evaluado y seguido en Institutos Especializados, Hospitales Regionales o de Referencia, por un equipo multidisciplinario dirigido por un médico pediatra con experiencia o capacitado en el manejo de niños infectados.

Los niños seroreactivos pueden ser captados en los diferentes hospitales o establecimientos de salud:

1. Como hijos de mujeres diagnosticadas de infección por el VIH captadas durante la gestación en el control prenatal o durante el trabajo de parto y que recibieron o no antirretrovirales como profiláctico.
2. Como niños diagnosticados como seroreactivos al VIH cuando consultan por otra causa diferente al VIH.

Grafico 1: Flujograma para el Tratamiento Antirretroviral del niño infectado con VIH

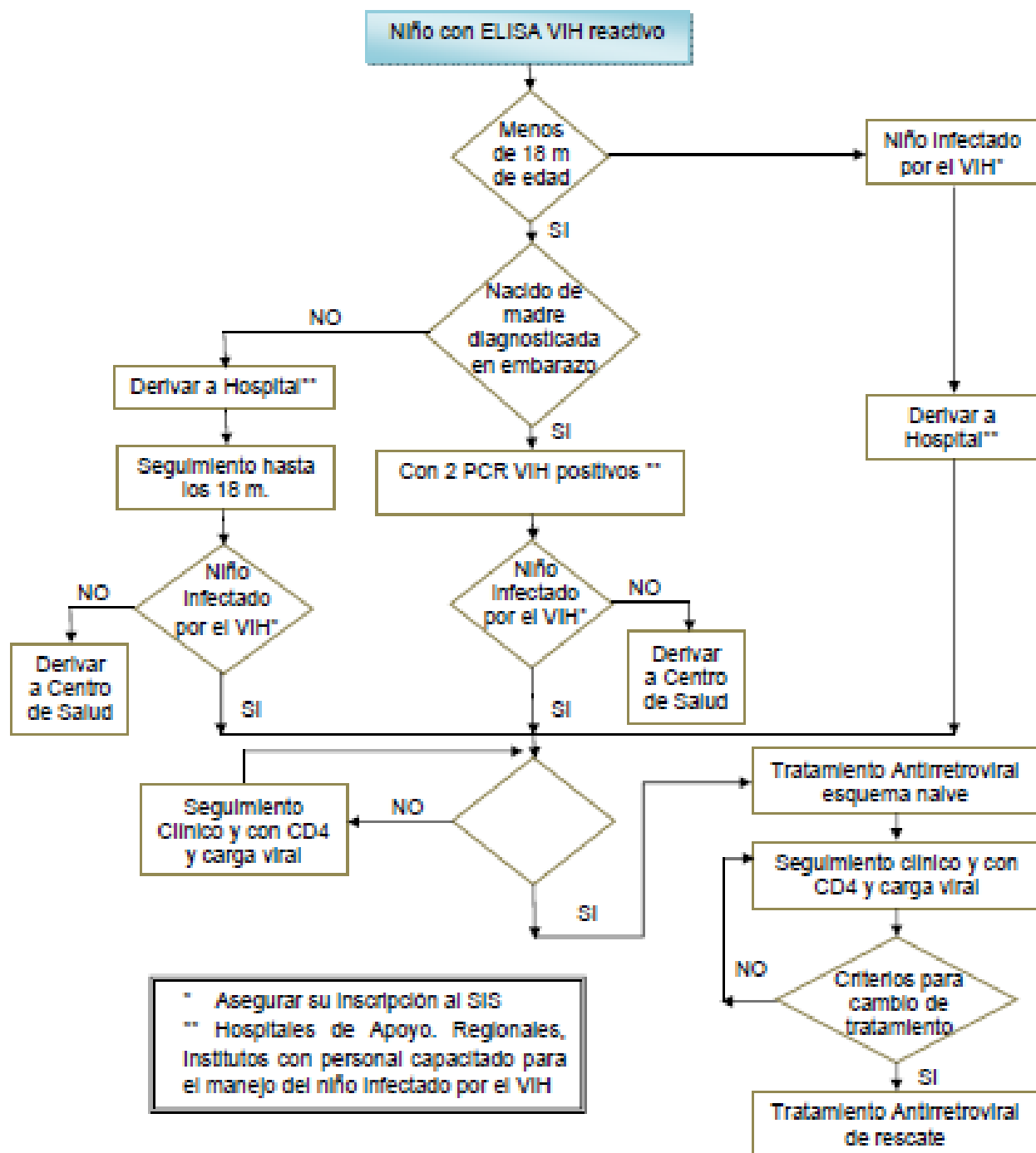


Tabla 1: Evaluación de Riesgo en Lactante Menor de 18 meses

TABLA VISUAL DE EVALUACION DE RIESGO EN LACTANTE Y MENOR DE 18 MESES		
	<p>Se desconoce el estado VIH de la madre</p> <p>Neumonía que requirió hospitalización para su tratamiento</p> <p>Infecciones severas (Neumonía con empiema, micosis, osteomielitis, artritis séptica, meningitis, diarrea persistente o crónica) que requirieron hospitalización para su manejo</p> <p>Candidiasis Oral</p> <p>Anemia (Hb menor a 8.6mg/dL o Hto menor a 28%)</p>	Anamnesis y Antecedentes
	Retardo en el desarrollo psicomotor (cualquier grado)	Evaluación Inicial Básica
Microcefalia (Perímetro Cefálico menor al 10p)	Un parámetro antropométrico (PIE, T/E, P/T) menor al 6p	
	<p>Linfadenopatía en 3 ó más regiones</p> <p>Hepatomegalia y/o esplenomegalia</p>	Examen Físico

Tabla 2: Riesgo de Infección Alto o Bajo para VIH

VERIFIQUE SI TIENE RIESGO DE INFECCIÓN ALTO O BAJO POR VIH											
<ul style="list-style-type: none"> • Aplique por segunda vez su tabla de clasificación de riesgo. • Establezca el tipo de riesgo de infección por VIH • Determine la necesidad de pruebas diagnósticas según corresponda al caso 											
 <p>Clasifique para infección por VIH</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>SIGNOS</th> <th>CLASIFICACIÓN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niño < 18 meses con PCR carga viral +</td> <td>INFECCIÓN VIH CONFIRMADA</td> </tr> <tr> <td>Madre VIH + y niño sin resultado o Niño < de 18 meses con prueba de anticuerpos positiva.</td> <td>EXPUESTO AL VIH / INFECCIÓN VIH PROBABLE</td> </tr> <tr> <td>•Calificación de Riesgo ALTO Y •No hay resultados de laboratorio para la madre ni para el hijo.</td> <td>SOSPECHA DE INFECCIÓN VIH SINTÓMATICA</td> </tr> <tr> <td>•Calificación de riesgo BAJO Y •Pruebas VIH negativas para madre o hijo</td> <td>NO INFECCIÓN</td> </tr> </tbody> </table>	SIGNOS	CLASIFICACIÓN	Niño < 18 meses con PCR carga viral +	INFECCIÓN VIH CONFIRMADA	Madre VIH + y niño sin resultado o Niño < de 18 meses con prueba de anticuerpos positiva.	EXPUESTO AL VIH / INFECCIÓN VIH PROBABLE	•Calificación de Riesgo ALTO Y •No hay resultados de laboratorio para la madre ni para el hijo.	SOSPECHA DE INFECCIÓN VIH SINTÓMATICA	•Calificación de riesgo BAJO Y •Pruebas VIH negativas para madre o hijo	NO INFECCIÓN
	SIGNOS	CLASIFICACIÓN									
	Niño < 18 meses con PCR carga viral +	INFECCIÓN VIH CONFIRMADA									
	Madre VIH + y niño sin resultado o Niño < de 18 meses con prueba de anticuerpos positiva.	EXPUESTO AL VIH / INFECCIÓN VIH PROBABLE									
•Calificación de Riesgo ALTO Y •No hay resultados de laboratorio para la madre ni para el hijo.	SOSPECHA DE INFECCIÓN VIH SINTÓMATICA										
•Calificación de riesgo BAJO Y •Pruebas VIH negativas para madre o hijo	NO INFECCIÓN										

Tabla 3: Evaluación de Riesgo en niño mayor de 18 meses a 17 años

TABLA VISUAL DE EVALUACION DE RIESGO EN NIÑO MAYOR DE 18 M A 17 AÑOS

<p>Se desconoce el estado VIH de la madre</p> <p>Neumonía que requirió hospitalización para su tratamiento</p> <p>Tuberculosis pulmonar o sistémica (Curada o en tratamiento)</p> <p>Anemia (Hb menor a 8.5mg/dL o Hto menor a 26%)</p>	<p>Anamnesis y Antecedentes</p>
<p>Peso inferior al 25p o valores de T/E o P/T menor al 5p</p>	<p>Evaluación Inicial Básica</p>
<p>Hepatomegalia y/o esplenomegalia</p>	<p>Examen Físico</p>

Tabla 4: Riesgo de Infección Alto o Bajo para VIH

VERIFIQUE SI TIENE RIESGO DE INFECCIÓN ALTO O BAJO POR VIH

- Aplique por segunda vez su tabla de calificación de riesgo.
- Establezca el tipo de riesgo de infección por VIH
- Determine la necesidad de pruebas diagnósticas según corresponda al caso

SIGNOS	CLASIFICACIÓN
Prueba positiva de Ac VIH en niño > 18 meses o Prueba virológica VIH positiva.	INFECCIÓN VIH CONFIRMADA
• Calificación de Riesgo ALTO Y • No hay resultados de laboratorio para la madre ni para el hijo.	SOSPECHA DE INFECCIÓN VIH SINTOMÁTICA
• Calificación de riesgo BAJO Y • Pruebas VIH negativas para madre o hijo.	NO HAY INFECCIÓN

Clasifique para infección por VIH

Las mujeres infectadas por el VIH diagnosticadas durante la gestación deben culminar su embarazo en el hospital general, regional, de apoyo o instituto especializado. En caso de haber sido captada en un centro de salud, debe de ser derivada a un hospital de referencia para su manejo.

El niño o niña expuesto(a) a VIH será controlado(a) en el hospital de referencia, según protocolos de manejo del hijo o hija de madre VIH (+), donde se realizarán los exámenes de PCR-VIH o ELISA-VIH (según su edad) que correspondan para el diagnóstico.

En la atención del niño(a) viviendo con VIH/SIDA debe considerarse diversas disciplinas interrelacionadas en forma coordinada que incluye:

- **Manejo Clínico**(médico y odontológico de diagnóstico precoz y acertado, que incluye pruebas, tratamiento racional y seguimiento)
- **Cuidados de enfermería**(promoción de prácticas de higiene y de nutrición adecuadas, cuidados paliativos, atención domiciliaria y educación a los proveedores de atención en el hogar y a la familia, promoción de las medidas de precaución universal)
- **Consejo y apoyo emocional**(apoyo psicosocial y espiritual, en especial reducción del estrés y la ansiedad)
- **Apoyo social**(información, provisión de apoyo por otros miembros de la comunidad, servicios de beneficencia, apoyo espiritual y asesoramiento legal), con acompañamiento del consejero(a) de pares, del técnico de laboratorio y químico farmacéutico, sobre todo si está recibiendo TARGA

La atención integral del niño(a) VIH/SIDA se logra con la atención coordinada de las diversas especialidades para lograr en conjunto una atención que brinda medidas promocionales, preventivas, curativas-recuperativas y de rehabilitación. Es importante observar que la atención del NNAVVS busca el óptimo manejo clínico y consolidar la adherencia al tratamiento, por ello el equipo interdisciplinario debe estar capacitado y orientado no solo a la administración de medicamentos, sino también al soporte emocional y social de los usuarios al tratamiento. El acceso a los medicamentos debe considerarse como parte de un manejo clínico adecuado de los niños(as) y adolescentes que viven con VIH/SIDA.

Hay que velar por que los elementos que constituyen la base de la atención de salud (proveedores calificados, instalaciones de laboratorio, unidades de tratamiento, acceso a consejo y pruebas, apoyo emocional y social) estén sólidamente establecidos antes de concentrar todos los esfuerzos y recursos en asegurar el acceso a los medicamentos.

MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

Medidas generales en la atención del niño o niña hijo(a) de madre con VIH

El niño o niña hijo(a) de madre con VIH, puede ser identificado desde el nacimiento o en la etapa posterior. En ambos casos suspender la lactancia materna para disminuir la probabilidad de infección por esta vía. Si la identificación se realiza en la etapa neonatal y conociéndose que la madre es seropositiva para VIH continuar con la terapia profiláctica según la norma técnica de prevención de la transmisión madre niño del VIH

A las 3-4 semanas evaluar el estado hematológico y si se encuentra un hematocrito menor a 30%, suspender la zidovudina e iniciar suplemento con hierro oral. Si el hematocrito es mayor al 30% continuar con el tratamiento hasta completar 6 semanas si está indicado.

Para el control ambulatorio, el niño o niña de madre con VIH se considerará como alto riesgo, por lo tanto la consulta se realizará en forma mensual según criterios de crecimiento y desarrollo por un Médico Pediatra quien solicitará los procedimientos diagnósticos de laboratorio e iniciará la búsqueda de criterios clínicos diagnósticos, tratando de establecer si el niño se encuentra infectado con el VIH o en periodo SIDA. También deben participar en la atención integral del niño(a) expuesto(a) a VIH o viviendo con VIH: enfermería, psicología, nutrición, trabajadora social, odontología, farmacia, etc.

Además se recomiendan realizar evaluaciones neurológicas y cardiológicas periódicas, cada tres meses hasta que cumpla el año y posteriormente en forma semestral. Si durante el seguimiento presenta otras manifestaciones, hacer las interconsultas pertinentes.

Iniciar las inmunizaciones según el calendario nacional, recordando que no se aplicará ninguna vacuna de organismos vivos atenuados en caso que el niño(a) tenga inmunosupresión severa (CD4 por debajo del 15%) o que se encuentre en categoría clínica de SIDA.

Considerando que la mayor prevalencia de infección por *Pneumocystis jirovecci* ha sido descrita entre los 2 y 6 meses de edad, la profilaxis con cotrimoxazol se iniciara a partir del 2do mes de vida y se mantendrá hasta los CD4 sean mayores al 15%.

Si el niño no tiene criterios diagnósticos de infección por VIH, será considerado como:

NO INFECTADO si tiene sus dos PCR-VIH negativos o

SERORREVERTOR si su ELISA-VIH luego de los 18 meses de edad es no reactivo.

Si se confirma la infección con VIH y el paciente se torna sintomático, debe evaluarse si cumple con los criterios establecidos para el inicio de TARGA.

CLASIFICACION DE LA INFECCION VIH/SIDA SEGÚN CATEGORIAS CLÍNICAS E INMUNOLOGICAS

La CDC en 1994 también estableció categorías inmunológicas que se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 5: Categorías Clínicas e Inmunológicas

CATEGORIA CLINICA	CATEGORIA INMUNOLOGICA		
	1	2	3
N	N-1	N-2	N-3
A	A-1	A-2	A-3
B	B-1	B-2	B-3
C	C-1	C-2	C-3

En condiciones normales los niños tienen cifras de CD4 mayores a la de los adultos, y además los niños pueden tener infecciones oportunistas con cifras de CD4 más elevadas que en los adultos. Por lo que es necesario tomar en cuenta la edad del niño a la hora de valorar la cifra de linfocitos CD4.

CATEGORIAS INMUNOLOGICAS SEGÚN EDAD Y RECUENTO DE CD4

Tabla 6: Categorías inmunológicas según edad y recuento de CD4

	< DE 1 AÑO		1 A 5 AÑOS		6 A 12 AÑOS	
	N°/ml	%	N°/ml	%	N°/ml	%
1. Sin supresión	>1500	>25	>1000	>25	>500	>25
2. Con supresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3. Con supresión severa	<750	>15	<500	<15	<200	<15

CATEGORIAS CLÍNICAS PARA NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS CON INFECCION POR VIH

Tabla 7: Categorías Clínicas para niños con Infección por VIH

Categorías clínicas (signos y síntomas)
N: asintomático
A: síntomas leves
B: síntomas moderados
C: síntomas graves

Categoría N: Asintomáticos:

- Niños sin signos o síntomas atribuibles a infección VIH o que tienen solo una de las condiciones listadas en la categoría A.

Categoría A: Signos y síntomas leves:

- Dos o más de las condiciones siguientes y ninguna de B y C
- Linfadenopatía (mayor o igual a 0.5 cm más de una región o bilateral en una región)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección respiratoria alta persistente o recurrente (sinusitis u otitis media)

Categoría B: Signos y síntomas moderados:

- Anemia (Hemoglobina menor a 8 gr/dl), neutropenia (menor a 1,000/mm³) o trombocitopenia (menor de 100,000/mm³) persistente (mayor de 30 días).
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea persistente mayor de dos meses en mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía
- Infección por citomegalovirus, instalación antes del mes de edad.
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis recurrente a virus herpes simple (mayor de 2 episodios en 1 año).
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis herpética, de inicio antes del mes de edad.
- Herpes zoster por lo menos 2 episodios distintos o que toma más de un dermatoma.
- Leiomiosarcoma
- Neumonitis intersticial linfoide o complejo de hiperplasia pulmonar linfoide
- Nefropatía
- Nocardiosis

- Fiebre persistente mayor de un mes
- Toxoplasmosis de inicio antes del mes de edad.
- Varicela diseminada o complicada.
- Tuberculosis pulmonar (no incluida en la clasificación de la CDC de 1994)

Categoría C: Signos y síntomas severos:

- Infecciones bacterianas severas múltiples o recurrentes (cualquier combinación de por lo menos dos infecciones confirmadas por cultivo en un periodo de dos años) de las siguientes; sepsis, neumonía, meningoencefalitis, osteomielitis, artritis, absceso de órganos internos o cavidades corporales (excluyendo la otitis media, abscesos superficiales de piel o mucosas e infecciones relacionadas a catéteres)
- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea, pulmones)
- Coccidioidomicosis diseminada (en un lugar diferente a pulmones o a ganglios cervicales o hiliares o en adición a ellos)
- Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea persistente mayor de un mes
- Enfermedad de citomegalovirus en niños mayores de un mes (excepto en hígado, bazo o ganglios linfáticos)
- Histoplasmosis diseminada (en un lugar diferente a pulmones o a ganglios cervicales o hiliares, o en adición a ellos)
- Encefalopatía: por lo menos una de los siguientes hallazgos progresivos presentes por lo menos por dos meses en ausencia de enfermedad concurrente distinta a la infección por VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos:
 - Pérdida o falla para alcanzar el desarrollo neurológico, o pérdida de habilidad intelectual previamente adquiridas verificada por escalas de desarrollo estándar o pruebas neuropsicológicas.
 - Detención del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrada por medición del perímetro cefálico o atrofia cerebral demostrada por tomografía o resonancia magnética.
 - Déficit motor simétrico adquirido: paresia, reflejos patológicos, ataxia o trastornos de la marcha.

- Infección por herpes simple: úlcera mucocutánea que persiste más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis en niños mayores de un mes.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario cerebral
- Linfoma de Burkitt, o inmunoblástico, o de células gigantes, de células B, o con fenotipo inmunológico desconocido.
- Mycobacterium tuberculosis diseminado o extrapulmonar.
- Otras especies de Mycobacterium diseminadas (en lugar diferente a pulmones, piel ganglioscervicales o hiliares o en adición a ellos).
- Complejo Mycobacterium avium o Mycobacterium kansasii diseminadas (ídem a otras especies de Mycobacterium de especies no identificada, diseminada)
- Neumonía a Pneumocystis jirovecii
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis a Salmonella no tífica recurrente
- Toxoplasmosis cerebral de inicio en niños mayores de un mes
- Síndrome consuntivo: en ausencia de otra enfermedad que lo explique:
 - o Pérdida de peso persistente mayor de 10% del basal o,
 - o Caída en dos percentiles en la tabla de peso/edad en mayores de un año o,
 - o Peso/Talla menor al 5to percentil en 2 mediciones consecutivas (mayor o igual de 30 días)+ diarrea crónica (por lo menos 2 diarias, por 30 días o más) o fiebre documentada (por más o igual a 30 días intermitente o constante).

INMUNIZACIONES EN EL NIÑO EXPUESTO O CON VIH

En términos generales se recomiendan las inmunizaciones habituales a los niños y niñas de madres con VIH dado que el riesgo de infección excede a los potenciales riesgos de la inmunización.

No se administran las vacunas de virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela, fiebre amarilla, polio oral, etc.) a los niños(as) con VIH e

inmunosupresión severa y en algunos casos de inmunosupresión moderada. Se administra la vacuna antipoliomelítica Inactivada (Intramuscular) a los niños expuestos o con VIH sin inmunosupresión.

La capacidad de los niños(as) con VIH de reaccionar a los antígenos de la vacuna, se relaciona con su estado inmune en el momento de la vacunación por lo que hay que considerar a los niños(as) que desarrollan inmunodeficiencia como potencialmente susceptibles a las enfermedades prevenibles con la vacuna a pesar de tener sus dosis completas y por lo tanto se debe considerar inmunoprofilaxis pasiva o quimioprofilaxis luego de exposición a tales enfermedades.

Vacuna BCG: Los hijos(as) de madres con VIH tienen más riesgo de padecer infección por *M. Tuberculosis*. Como la BCG es una vacuna con bacterias vivas atenuadas, hay riesgo de diseminación si hay inmunodeficiencia severa y que debe sospecharse si se evidencia BCGitis. En el caso de los niños(as) de madres con VIH se difiere la vacunación hasta aclarar su situación de infección o contacto con TB.

Vacuna antipoliomelítica: La vacuna que debe utilizarse es la polio inactivada (IPV) debido a que la vacuna a virus vivos atenuados podría causar parálisis asociada a la vacuna en el recipiente o un contacto familiar inmunosuprimido. Ningún niño(a) debe recibir la vacunación de la polio oral con virus atenuados si hay sospecha de inmunodeficiencia.

Vacuna contra difteria, tétanos y pertussis: Indicación en esquema habitual. La vacuna toxoide tiene una respuesta serológica menor en el niño con VIH. Si es posible administrar la pertussis acelular.

Vacuna antisarampionosa, antirubeólica y antiparotiditis (SRP): La vacuna triple viral se aplicará a los 12 meses en el niño(a) con VIH sin inmunosupresión o con inmunodeficiencia moderada (categoría inmunológica 2, CD4 > 15%), está contraindicada en niños (as) con inmunosupresión severa. La segunda dosis debe ser ofrecida cuatro semanas posteriores a la primera dosis, para poder inducir seroconversión lo antes posible.

Vacuna anti-Hib (Haemophilus influenzae tipo B): vacuna de polisacárido conjugada debe efectuarse de acuerdo al esquema habitual.

Vacuna anti hepatitis B: Debe aplicarse inmunoglobulina hiperinmune contrahepatitis B y vacunación contra la hepatitis B a los recién nacidos de madres AgHBspositiva. Los hijos(as) de gestantes en quienes no se conoce si tienen hepatitis B, es decir no se sabe si es Ags-HBS positiva, deben recibir la vacuna contra hepatitis B al nacer y solicitarse la prueba para decidir si requieren inmunoglobulina hiperinmune.

Vacuna antivariola: Se considerará la aplicación de la vacuna contra la varicela en niños con VIH asintomáticos o con síntomas moderados y cuyos porcentajes de linfocitos T CD4 sean de 25 % o más. Los niños VIH infectados tienen mayor morbilidad por el virus de la varicela. Se recomienda vacunar los niños infectados VIH dentro de las categorías N1, A1 del CDC. Se recomienda una segunda dosis con un intervalo máximo de tres meses.

Vacuna antigripal: Dada la susceptibilidad de la infección por el virus influenza y el riesgo de complicaciones se recomienda la vacuna de virus influenza inactivada anualmente.

Vacuna antineumocócica: Se inicia la vacuna conjugada en menores de 1 año y la de polisacáridos en los niños con VIH mayores de 2 años. La revacunación en los menores de 10 años se realizaría cada 3 años.

Vacuna anti hepatitis A: Indicada a partir de los 12 meses de edad en dos dosis con intervalo de seis meses.

Vacuna contra Rotavirus: La vacuna oral contra rotavirus puede ser aplicada a los niños expuestos al VIH, así como a los infectados asintomáticos y sin inmunosupresión. Se recomienda la primera dosis entre las 8 y 14 semanas de edad y la segunda entre las 14 y 24 semanas.

Tabla 8: Inmunizaciones en el niño expuesto o con VIH

**INMUNIZACIONES EN NIÑOS EXPUESTOS E INFECTADOS CON VIH
CALENDARIO DE INMUNIZACIONES**

V a c u n a s	E d a d											
	RN	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	7 meses	12 meses	13 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4 a 6 años
BCG	X											
Hepatitis B	X		X	X	X							
Polio inactivada			X	X	X				X			X
DTPa			X	X	X				X			X
Hib			X	X	X				X			X
Rotavirus			X	X								
Influenza					X	X						
SRP							X	X				X
Varicela							X		X			
Hepatitis A							X			X		
Neumococo conjugada			X	X	X					X		
Neumococo polisacárida											X	X

SEGUIMIENTO CLINICO DEL NIÑO O NIÑA CON VIH

Todo el equipo de salud logra en conjunto una atención integral con calidad y calidez que incluye medidas promocionales, preventivas, curativas-recuperativas y de rehabilitación.

PROFILAXIS DE ENFERMEDADES OPORTUNISTAS

Mycobacterium tuberculosis: Todo recién nacido hijo de madre con VIH y TBC pulmonar debe postergarse la vacunación con BCG y recibirá isoniacida, como quimioprolifaxis, mínimo 6 meses a la dosis de 5mg/Kg/día. Se debe descartar enfermedad tuberculosa en todo niño con contacto familiar TBC. Si a los 6 meses se diagnóstica infección por VIH, se continuará quimioprolifaxis hasta completar 12 meses. La quimioprolifaxis de niños diagnosticados con VIH en época posterior a la vacuna BCG (lactantes mayores, preescolares y escolares), será de 1 año.

Pneumocystis jirovecci: La dosis de TMP/SMX (Cotrimoxazol) recomendada como profilaxis es de 5mg/Kg/día de Trimetoprim C/24h, tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes). La recomendación de profilaxis primaria contra PCP es de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 9: Profilaxis de Enfermedades Oportunistas

Nacimiento a 6 semanas, niño expuesto	Sin profilaxis
6 semanas a 6 meses, niño expuesto	Profilaxis
6 a 12 meses, infección VIH confirmada o indeterminada	Profilaxis
6 a 12 meses, infección por VIH descartada	Sin Profilaxis
1 a 2 años, VIH confirmado CD4 menor 750/mm ³ o -15%	Profilaxis
2 a 5 años VIH confirmado con CD4 menor 500 mm ³ o - 15%	Profilaxis
Mayor o igual a 5 años con CD4 menor 200/mm ³ o - 15%	Profilaxis

Citomegalovirus: A partir del año de edad se recomienda la realización anual de detección de anticuerpos para todos los niños con VIH que inicialmente fuesen negativos a CMV (serología y/o al cultivo) con el fin de detectar la seroconversión y poder identificar precozmente la afectación retinal; del mismo modo se recomienda un examen oftalmológico cada 4-6 meses con el mismo fin. A los niños(as) mayores se debe alertarles sobre la presentación de posibles molestias oculares. El ganciclovir oral puede reducir la extensión de la afectación en niños infectados por el CMV y se debe considerar como profilaxis primaria en todos los niños con recuentos de CD4+ por debajo de las 50 células.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN PEDIATRIA DE LA INFECCION CON VIH

La adherencia a los fármacos por parte de los niños y sus familiares merece una consideración especial. Deben existir políticas del estado y de la industria farmacéutica para que se brinde formulaciones para su uso en pediatría.

Tratamiento Antirretroviral en Niños - M.C. Nadiuska Violeta Rosas Chang - 2016

Los fármacos antirretrovirales deberán tener el sabor adecuado para mejorar su aceptación por parte del niño(a) y adolescente, poder reducir el número de dosis diarias y que sean independientes de los horarios de los alimentos.

Debido a los avances científicos los niños(as) y adolescentes infectados(as) por transmisión vertical están alcanzando la edad adulta, siendo necesario planificar la continuación de tratamientos y los controles de los adolescentes con el médico de adultos.

Se debe asegurar la confidencialidad del diagnóstico. Por eso la revelación del diagnóstico de infección por VIH en la escuela o en otros medios donde asista el NNAVVS se realizará solo si los padres o tutores están de acuerdo.

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO EN EL NIÑO

La infección por el VIH en la infancia tiene características específicas, derivadas fundamentalmente del hecho de que la transmisión se produce en un organismo en pleno desarrollo, lo que conduce a una mayor disfunción inmunológica y a una historia natural con un curso más acelerado que en el adulto. Por otro lado, en el niño-adolescente infectado, nos encontramos con otra serie de problemas específicos que requieren un enfoque multidisciplinario complejo en el que deben colaborar un buen número de profesionales.

Entre estos problemas se incluyen la necesidad de revelar el estado de infección al niño y los problemas particulares de la adolescencia para enfrentarse a una enfermedad tan compleja, que necesita una medicación de por vida, con la consiguiente estigmatización y dificultad para el cumplimiento (4). Además, los efectos adversos del tratamiento, que contribuyen al mal cumplimiento, son también muy frecuentes en el niño-adolescente (5). En ellos son habituales las hiperlipidemias, sobre todo con regímenes que incluyen inhibidores de la proteasa (IP), con los cuales no es infrecuente la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la insulina.

La prevalencia de hiperlactatemia en el niño se desconoce, aunque no es raro un aumento moderado de lactato en los niños tratados con inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleósidos (AN), de forma asintomática y de dudoso valor predictivo. Una complicación muy preocupante asociada al TARGA en el niño-adolescente es la disminución de la densidad mineral ósea. Cuando se utilizan técnicas de imagen como la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), se aprecia una elevada prevalencia de pérdida de masa ósea, con frecuencia en rango de osteoporosis, con el consiguiente riesgo de fracturas patológicas. Asimismo, y probablemente por un mecanismo patogénico diferente a la osteopenia, la necrosis avascular de cadera parece también más frecuente en el niño infectado que en la población general.

Aunque en niños existe menos información respecto a la incidencia y gravedad de los síndromes de redistribución de la grasa, en gran parte por la

ausencia de una definición común y por la dificultad para estudiar la distribución de la grasa en un organismo que va cambiando con la edad, si se utilizan técnicas de imagen, se aprecia que también constituyen un problema común, mucho más frecuente de lo que se sospecha por la clínica (5). Los cambios en la imagen corporal y la consiguiente estigmatización tienen un impacto psicológico y social muy negativo que afecta a la calidad de vida de estos niños (4,5).

En la historia natural de la enfermedad en el niño, se describe un patrón clínico bimodal, en el que un 15% a 25% presenta manifestaciones precoces y graves en los primeros tres años de vida, con frecuente afectación del sistema nervioso central (4). Además, la distinta interpretación de la carga viral y del recuento de linfocitos CD4 respecto al adulto y su variabilidad cronológica (6) se traducen en que los eventos de progresión que se tienen en consideración en los adultos no sean del todo extrapolables al niño, por lo que siempre es necesario considerar la edad en la valoración del riesgo de progresión en un paciente determinado y en la necesidad de iniciar tratamiento o en la modalidad del mismo (7-9).

No existe tan buena asociación como en el adulto con el riesgo de infecciones oportunistas, sobre todo en el primer año de vida (4). Debido al descenso fisiológico experimentado con la edad en la cifra de linfocitos CD4, es preferible considerar el porcentaje de CD4, pues éste es menos variable (7). En la evaluación de la situación clínica y el grado de inmunosupresión, se acostumbra a clasificar al niño según la clasificación de los Centers for Disease Control (CDC), lo que en gran medida determina la necesidad de iniciar el TARGA y la profilaxis de las infecciones oportunistas (6). Además, en los niños existe un retraso en el desarrollo y la aplicación del tratamiento antirretroviral, debido a la necesidad de realizar estudios específicos de farmacocinética y seguridad en las diferentes edades pediátricas, con preparados galénicos apropiados. Por consiguiente, en el niño es menor el arsenal terapéutico disponible, y es aún necesario recurrir, con frecuencia, a solicitudes de medicación compasiva o extranjera para el empleo de antirretrovirales.

IMPACTO DEL TARGA EN LA EVOLUCION DE LOS NIÑOS

El TARGA ha supuesto un cambio radical en la evolución de los niños con infección por el VIH. Gracias a éste, la infección en niños ha pasado de ser una enfermedad mortal a corto plazo en una elevada proporción de niños a ser una enfermedad crónica en la que se plantean nuevos retos frente al virus y ante las complicaciones crónicas asociadas a la medicación. Desde la introducción del TARGA en el niño, se ha experimentado una disminución del número de ingresos hospitalarios, un descenso en la incidencia del número de infecciones bacterianas e infecciones oportunistas (10) y una mejora en algunas manifestaciones orgánicas específicas de la enfermedad (11), incluida la encefalopatía progresiva (12), con una disminución de la progresión a sida y un aumento franco de la supervivencia (10,13).

A pesar de que en el niño se alcanza una supresión completa de la carga viral con menos frecuencia que en el adulto, se experimenta un ascenso mayor en el porcentaje y en la cifra absoluta de linfocitos CD4 (4). Este incremento es más considerable en los 12 primeros meses del inicio de la terapia y varía en función del recuento inicial de CD4: es mayor cuanto menor es la cifra de CD4 y cuanto más pequeño es el niño (14). A diferencia del adulto, en el niño, la recuperación inmunológica se debe, sobre todo, al aumento de las células *naïve*(CD45RA) (15). El grado de incremento en la proporción de dichas células, que proceden del timo, se correlaciona con la respuesta viral, lo que a su vez coincide con un aumento en el tamaño del timo tras el inicio del TARGA (16).

No obstante, aunque la cifra absoluta y el porcentaje de CD4 siguen aumentando con frecuencia, a pesar del fracaso virológico, la duración de esta aparente disociación se desconoce, y probablemente es transitoria a medio plazo, en la medida en que se seleccionan cepas virales resistentes. Sin embargo, incluso en niños con fracaso virológico prolongado y selección de resistencias, el TARGA puede proporcionar un claro beneficio, a lo que podría contribuir no sólo una menor capacidad replicativa del virus mutado respecto al virus salvaje, sino también un cambio a un fenotipo viral menos patogénico, como se ha documentado tras el inicio de la terapia de rescate con lopinavir/ritonavir en niños, en quienes se objetivó un

cambio de cepas inductoras de sincitio a cepas no inductoras de sincitio a los pocos meses del comienzo de la terapia (17).

Una ventaja del niño infectado verticalmente, respecto al adulto, es el hecho de que es posible un diagnóstico precoz y, por consiguiente, el inicio temprano de la profilaxis de las infecciones y el tratamiento durante la primoinfección, con lo que se evita la diseminación del virus. Se puede realizar el diagnóstico en más del 95% de los niños en las primeras seis semanas desde el parto, mediante el cultivo del virus o mediante las técnicas habitualmente empleadas de amplificación del ARN o el ADN proviral (18).

RESPUESTA VIROLOGICA AL TARGA

La respuesta virológica al TARGA ha mejorado con los fármacos actuales, que son más potentes y mejor tolerados. El grado de respuesta virológica sigue siendo algo menor que el obtenido en el adulto, lo que sugiere que el control de la replicación vírica puede ser más difícil de conseguir en los niños (4). En lactantes tratados en el primer año de vida, los resultados han sido variables, desde un 26% en el ensayo PENTA 7, en que los niños recibieron ddl+d4T+nelfinavir (19), a un 83% en niños tratados con cuatro fármacos, incluyendo nevirapina y abacavir sin IP (20). En estudios prospectivos no comparativos en la infección crónica en niños *naive*, entorno al 60% a 70% alcanzaron a las 48 semanas cargas virales menores de 400 copias/ml con pautas que incluían nevirapina (21) o nelfinavir (22), y más del 80% lo hicieron con lopinavir/ritonavir (23) o efavirenz (21).

Actualmente, hay un ensayo en marcha que compara la eficacia de pautas de inicio con IP o inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos (NN) (PENTACT 1), en el que se incluyen 250 niños (7). En los niños pre tratados, la respuesta es peor, si bien con lopinavir/ritonavir puede ser superior al 70%, incluso si son *naive* NN y a IP (23). Cuando han recibido varias familias de fármacos orales, la respuesta es peor, pero aun así entre el 42% y el 58% de los niños pueden tener una carga viral indetectable con lopinavir/ritonavir, sobre todo si son *naive* NN y si presentan un número pequeño de mutaciones a IP (23,24).

A pesar de la gran eficacia del TARGA, persisten grandes barreras para mantener una supresión máxima de la replicación viral. Entre ellas hay que destacar: la dificultad de cumplimiento permanente, con pautas complejas y, con frecuencia, de sabor desagradable, con un elevado número de comprimidos o gran volumen de suspensión (4); la necesidad de apoyo psicosocial, sobre todo en adolescentes; y la posible toxicidad de la medicación (5).

El TARGA supone un reto para el niño, su familia y el equipo asistencial. Su eficacia depende no sólo de las diferencias individuales en la absorción y metabolismo de las medicaciones, sino también y sobre todo de su correcto cumplimiento (7-9). Si el tratamiento no se realiza de forma estricta, no se va a

contener la replicación viral y aumentará el riesgo de selección de las cepas resistentes, que pueden limitar opciones futuras. La causa principal del fracaso virológico en el niño es el mal cumplimiento del tratamiento (7-9), ya que existe una clara asociación entre respuesta y cumplimiento (25). No obstante, hay otros factores que influyen en la peor respuesta al tratamiento que se observa en el niño en comparación con el adulto (7). El conocimiento de los posibles factores involucrados en una respuesta terapéutica sostenida es fundamental para planificar estrategias de inicio o de cambio de TARGA.

MOMENTO DE INICIO DEL TARGA

La dificultad de conseguir cargas virales indetectables en niños (4), los problemas de cumplimiento y el elevado riesgo de toxicidad crónica asociado al TARGA (5) han llevado a una actitud más conservadora para su inicio (7-9). Al igual que en el adulto, las recomendaciones actuales indican el TARGA cuando exista evidencia de riesgo de progresión clínica (7-9). También en niños se da más importancia a los marcadores inmunológicos, fundamentalmente al porcentaje de CD4, como indicadores de inicio y cambio del TARGA. La decisión de inicio debe ser individualizada y discutida con la familia, con información del riesgo de progresión según la edad, los CD4 y la carga viral, y de las complicaciones asociadas al tratamiento y de la dificultad de cumplimiento. El TARGA se debe indicar basándose en la edad y en el estadio clínico e inmunológico según la clasificación de los CDC (6). En algunos casos, la situación virológica también determinará el inicio terapéutico, pero en niños es difícil consensuar los puntos de corte de carga viral para el inicio de la terapia (7-9).

Los datos más consistentes del riesgo de progresión clínica en niños provienen de unmetaanálisis de datos longitudinales de 3941 niños seguidos en 17 estudios en Europa y Estados Unidos (26). Aunque este metaanálisis tiene la limitación de que los datos analizados se han obtenido en la era previa al TARGA, es útil porque nos permite decir el máximo riesgo teórico de progresión sin tratamiento o monoterapia. Tanto el porcentaje de CD4 como la carga viral son factores de predicción de progresión independientes, aunque el porcentaje de CD4 es un predictor más potente y, por ello, es el principal marcador que hay que tener en cuenta en las decisiones terapéuticas. Se diferencia la indicación de inicio de terapia según la edad de los niños, y considera a los menores de 12 meses un grupo de alto riesgo. A esta edad, ni los CD4 ni la carga viral son marcadores predictivos precisos de progresión y, por ello, la mayoría de los clínicos recomiendan iniciar el TARGA.

Numerosos estudios, incluido el PACTG 356 (27), han demostrado que el TARGA precoz en los primeros meses evita el riesgo de progresión y el desarrollo de encefalopatía (28). La experiencia en el ensayo PACTG 356, con un seguimiento de cuatro años, muestra que es posible mantener una cifra normal de CD4 y carga viral

indetectable en la mitad de los niños tratados de forma precoz con tres o cuatro fármacos en los primeros meses de vida, consiguiendo prevenir la progresión de la enfermedad (27). Los datos del meta análisis muestran que el riesgo de progresión a sida en los menores de un año asciende por encima de un 10% cuando los CD4 disminuyen por debajo del 35% o la carga viral es superior a 106 copias/ml (26). No obstante, algunos expertos, en casos muy seleccionados de lactantes asintomáticos con CD4 por encima del 35% y la carga viral inferior a 106, deciden no tratar y vigilar estrechamente (cada 4-8 semanas), tras una decisión consensuada con la familia (7,9).

Según las guías europeas y españolas (7,9), a partir del primer año se indica el tratamiento cuando el riesgo de progresión a SIDA es superior a un 10% en los 12 meses siguientes, y por ello se establece un porcentaje de CD4 inferior al 15%, salvo en niños de entre uno y tres años, en quienes se considera un 20%. La carga viral también es un marcador de riesgo de progresión, si bien menos robusto que el porcentaje de CD4, y no está establecido un umbral a partir del cual exista una recomendación de iniciar la terapia, pero debe considerarse la misma a partir de 250.000 copias/ml. Por debajo de este nivel, en el niño asintomático o con pocos síntomas y CD4 elevados (>20%) se podría diferir el TARGA y vigilar al paciente estrechamente (9,26). En el niño en categoría clínica C, las diferentes guías coinciden en la indicación de iniciar el TARGA, mientras que en el niño en categoría B, categoría que engloba un grupo heterogéneo de niños con manifestaciones variables de gravedad, se debe considerar el inicio del TARGA, si bien la mayoría de los clínicos establecerían la indicación (7-9), basándose en la evidencia de la posible resolución de algunas manifestaciones de la enfermedad (10,11).

FARMACOS PARA INICIAR TARGA

Una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento, el objetivo sigue siendo el mismo: alcanzar la máxima supresión de la replicación viral durante el mayor tiempo posible. No obstante, no está definido cuál sería la terapia óptima, y ésta debe individualizarse, teniendo en cuenta la edad, las posibles resistencias, la toxicidad y los condicionantes de la familia.

Entre los AN, las asociaciones con abacavir son más potentes que otras combinaciones que no incluyen este fármaco. En el estudio PENTA 5 se comparó la eficacia de dos AN (zidovudina, lamivudina o abacavir) combinados con nelfinavir o placebo, en 128 niños *naïve*, con recuento inicial de linfocitos CD4 elevados (22%) y media de carga viral de 5 log₁₀. Los resultados fueron mejores en el grupo que combina abacavir-3TC (22), por lo que el abacavir puede ser una excelente opción de inicio, por su potencia antirretroviral y buena tolerancia en el niño, si bien puede ocurrir una reacción de hipersensibilidad en el 3% a 5% de los casos (9, 22). No obstante, el abacavir debe emplearse en regímenes de TARGA que contengan un NN o un IP.

La menor potencia de la combinación de tres AN desaconseja su empleo (9). En niños no hay estudios comparativos con otras combinaciones de AN, si bien la mayor toxicidad mitocondrial de d4T hace que pautas con este fármaco sean menos atractivas, y por ello no son recomendadas como de primera línea (5,9). El tenofovir no está aprobado en menores de 18 años, y aún se dispone de pocos datos en niños (29). La emtricitabina (FTC) está aprobada en mayores de tres meses, y cada vez es mayor la experiencia en adultos y niños, incluyendo la combinación en pautas una vez al día de ddl, FTC y efavirenz, con elevada potencia y buen perfil de seguridad, por lo que también es una opción válida en terapia de inicio (9,30,31).

Respecto a los IP, no existen estudios comparativos de nelfinavir con lopinavir/ritonavir, como en adultos, y por ello ambos se consideran de primera elección en niños (7-9). Se debe poner en la balanza la probable mayor eficacia virológica de lopinavir/ritonavir con su mayor alteración en el perfil lipídico (23,24).

TARGA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

Dado que el Tratamiento Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA) en niñas y niños con VIH está en continuo desarrollo y evaluación, se recomienda el inicio del mismo por un médico pediatra con experiencia o capacitado en TARGA, o consultar con el comité de expertos (RED VIH SIDA Pediátrica).

CONSIDERACIONES GENERALES PARA TARGA EN NIÑAS, NIÑOS Y ADOLESCENTES INFECTADOS POR EL VIH

Objetivos de TARGA en NNAVVS:

1. Reducir la morbilidad y mortalidad asociada a VIH/SIDA
2. Mantener una supresión viral máxima y prolongada (Carga viral indetectable idealmente)
3. Restaurar y preservar el sistema inmune (incremento de CD4 idealmente sin inmunosupresión)
4. Promover o restaurar el normal crecimiento y desarrollo.
5. Prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida.
6. Minimizar la toxicidad asociada a medicamentos.

Adherencia al tratamiento:

Requisitos indispensables para asegurar una buena adherencia al tratamiento:

- Disponibilidad de los medicamentos antirretrovirales pediátricos en forma permanente, lo cual implica la existencia de suficientes recursos económicos para solventarlos y contar con drogas que sean bien toleradas por los NNAVVS. El Seguro integral de Salud es el que brinda los medicamentos y los exámenes auxiliares necesarios.
- Preparación de dosis exactas de los medicamentos (sobres o capsulas) de acuerdo al peso del NNAVVS.
- El médico pediatra coordinará con el equipo multidisciplinario del centro hospitalario, procediendo a:
 - Evaluar la aceptación del paciente y de la familia hacia la terapia de por vida.
 - Coordinar la monitorización y el cumplimiento adecuado del tratamiento.

- Impulsar la consejería permanente para el paciente y la familia.

Criterios para el inicio de TARGA:

Los criterios para inicio de TARGA, de acuerdo a sí son menores o mayores de 12 meses serán los siguientes:

- **Menores de 12 meses**

a. Recibirán tratamiento:

- Categoría clínica C (SIDA) independientemente de la categoría inmunológica y de la carga viral.
- Categoría clínica N, A o B con Inmunosupresión moderada o severa (OMS) ($CD4 < 35\%$) independientemente de la carga viral

b. Considerar tratamiento:

- Categoría A o B sin inmunosupresión ($CD4 > 35\%$) independiente de la carga viral deberá ser evaluado por la red de expertos en SIDA pediátrico para definir el inicio de tratamiento.

c. No recibirán tratamiento:

- Categoría N (Asintomático), sin inmunosupresión ($CD4 > 35\%$) independiente de la carga viral

- **Mayores de 12 meses**

a. Recibirán tratamiento:

- Categoría clínica C (SIDA)
- Paciente con inmunosupresión severa (según OMS) independientemente de la carga viral y categoría clínica.
- Paciente con inmunosupresión moderada (según OMS) y con carga viral mayor a 100,000 copias/ml, independiente de la categoría clínica.

b. Considerar tratamiento:

- Categoría N, A o B con inmunosupresión moderada y/o carga viral menor de 100,000 copias/ml deberá ser evaluado por la red de expertos en SIDA pediátrico para definir el inicio de tratamiento.

c. No recibirán tratamiento:

- Categoría N, sin inmunosupresión y carga viral menor a 100,000 copias/ml, se realizara seguimiento.

Los niños que no cumplen criterio para inicio de tratamiento antirretroviral serán evaluados con una prueba de CD4 y carga viral cada 6 meses o antes si hubiera deterioro clínico.

ESQUEMAS DE TARGA

Deben incluir siempre al menos tres antirretrovirales. Los esquemas iniciales recomendados incluyen usualmente a 2 Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósidos (ITRN) más un Inhibidor de la Transcriptasa Reversa No Nucleósido (ITRNN) o un Inhibidor de Proteasa (IP).

Los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósidos (ITRN) recomendados son:

Zidovudina, Lamivudina, Estavudina

Los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos (ITRNN) recomendados son:

En menores de 3 años: Nevirapina

En mayores de 3 años: Efavirenz o Nevirapina

Los Inhibidores de Proteasa (IP), se utilizaran en caso de reacción adversa a Nevirapina o Efavirenz, falla terapéutica y/o casos autorizados por el comité de expertos como tratamiento inicial: Lopinavir/ritonavir, Nelfinavir

Tabla 10: Esquemas de TARGA

Pacientes Nuevos			
Esquemas	2 ITRN	Más	1 ITRNN(*) o 1 IP
Recomendado	AZT + 3TC		ITRNN*
Alternativo	D4t + 3TC o ABC + 3TC o ABC + AZT o TDF** + 3TC o TDF** + FTC		ITRNN* o IP

(*) ITRNN: Menores de 3 años: Nevirapina

Mayores de 3 años: Efavirenz o Nevirapina

(**) TDF: Uso en Adolescentes

Las combinaciones recomendadas de 2 ITRN (Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósidos) son:

Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC)

Estavudina (d4T) + Lamivudina (3TC)

Zidovudina (AZT) + didanosina (ddl)

Lamivudina (3TC) + didanosina (ddl)

Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC)

Abacavir (ABC) + Zidovudina (AZT)

Tenofovir (TNF)* + Lamivudina (3TC)

Emtricitabina (FTC) puede utilizarse en reemplazo de Lamivudina (3TC) en los esquemas anteriores.

* Uso en adolescentes

En caso de anemia severa por Zidovudina (hemoglobina menor a 8 gr/dl) se reemplazará

Zidovudina por Estavudina o Abacavir.

En caso de adolescentes, Tanner > 3, mayores de 40 kilos de peso corporal, se utilizaran los esquemas recomendados en la Norma Técnica de TARGA en Adultos. Cuando el caso lo requiera siendo consultado con el comité de expertos se puede indicar Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Maravirox, Amprenavir, Fosamprenavir, u otra nueva droga, etc.

No se recomiendan las siguientes combinaciones:

Monoterapia, biterapia

Tenofovir + Abacavir + Lamivudina o Emtricitabina

Tenofovir + Didanosina + Lamivudina o Emtricitabina

Estavudina (d4T) + Zidovudina (AZT)

Estavudina (d4T) + Didanosina (ddl)

Lamivudina (3TC) + Emtricitabina (FTC)

TERAPIAS DE SIMPLIFICACION EN NIÑOS

La simplificación del TARGA implica cambiar una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica completa de manera prolongada (habitualmente más de seis meses) por otra que mantenga dicha supresión y permita reducir la complejidad del régimen, y así mejorar el cumplimiento, la calidad de vida del paciente y, en ocasiones, disminuir la toxicidad. Se puede simplificar el TARGA reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, ya que todo ello mejora el cumplimiento y disminuye el riesgo de abandonar el tratamiento (7,9). La sustitución de los fármacos antirretrovirales se basa en la premisa de que los alternativos sean equipotentes en términos de supresión viral. Los protocolos de simplificación realizados en adultos, con la sustitución del IP por un NN o abacavir, han objetivado una discreta disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, si bien las alteraciones morfológicas no se han visto modificadas de una manera evidente, aunque es posible que se requiera un período de varios años. La estrategia de sustituir el análogo de la timidina por abacavir o tenofovir es prometedora, pues a corto plazo sí se ha documentado un

aumento de la grasa periférica, objetivada con técnicas de imagen, en adultos con lipoatrofia (5).

Con objeto de disminuir el número de comprimidos y/o de dosis, se han realizado escasos ensayos en pediatría (9). Efavirenz, ddl, FTC y tenofovir pueden administrarse una vez al día con seguridad en niños y, probablemente, también 3TC, nevirapina o abacavir, como ya está aprobado en adultos. La excelente experiencia preliminar con FTC, ddl y efavirenz en una sola dosis diaria en niños demuestra que podría ser una opción de mantenimiento para los que han respondido al TARGA de inicio (30,31). En niños con más de seis meses con carga viral indetectable y con terapia triple que incluye IP, se ha sustituido el IP por un NN o abacavir, con buenos resultados en estudios con un pequeño número de pacientes. En todos ellos se ha objetivado que se puede mantener la carga viral indetectable en la mayor parte de niños y un descenso significativo del colesterol total y de cociente aterogénico (32,33).

SEGUIMIENTO DE NIÑOS Y NIÑAS EN TARGA:

La respuesta al TARGA de inicio (naive) o de rescate será evaluada con carga viral de VIH a los 3 meses de iniciada la terapia y luego con carga viral y recuento de CD4 cada 6 meses.

Para el inicio de TARGA es requisito indispensable asegurarse una adherencia estricta al tratamiento para lo cual el médico pediatra utilizará la estrategia adecuada para este fin con el apoyo del equipo multidisciplinario del centro hospitalario, procediendo a:

- Evaluar la aceptación del paciente y de la familia hacia la terapia de por vida.
- Coordinar la monitorización del cumplimiento del tratamiento el cual incluye seguimiento semanal en consultorio externo, hasta asegurar la adherencia y tolerancia adecuada.
- Impulsar la consejería permanente para el paciente y la familia.
- Al inicio de la terapia, debe solicitarse pruebas de laboratorio que incluyen: Hemograma, hematocrito, transaminasas, fosfatasa alcalina, amilasa,

glucosa, urea, creatinina, perfil lipídico (colesterol, LDL, HDL, triglicéridos) DHL, PPD, Radiografía Tórax, VDRL, anticuerpos para Citomegalovirus, Toxoplasma, Herpes, Rubéola, hepatitis B y C, examen de heces (parásitos) y examen de orina. Fondo de ojo.

Todo niño que cumple con los criterios de tratamiento antirretroviral, será reportado por el médico tratante al coordinador de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención de ITS/VIH/SIDA, para que realice el requerimiento de medicamentos respectivo. Debe informarse nombres, número de historia clínica y esquema a utilizar.

Todo niño que cumple con los criterios de tratamiento antirretroviral, será reportado a la DISA correspondiente a través de la Estrategia Sanitaria Nacional de Control y Prevención ITS, VIH-Sida.

EVALUACION DE CRITERIOS PARA CAMBIO DE TARGA:

Dada la elevada capacidad de replicación y mutación genética del virus, es indefectible la selección de las cepas resistentes a los fármacos utilizados en una pauta no completamente supresora. La rapidez y el grado de resistencias van a depender del tipo de fármaco y de la magnitud de la supresión viral. Aun cuando la cifra de CD4 puede mantenerse elevada e incluso aumentar a pesar del fracaso virológico, es predecible que se acompañe de un ulterior deterioro inmunológico y clínico.

Es habitual que se produzca una acumulación secuencial de resistencias genotípicas, que van paralelas a las fenotípicas, lo cual podría impedir una adecuada respuesta a un nuevo régimen de rescate, por la existencia de resistencias cruzadas, lo que plantea la necesidad de un cambio terapéutico cuando existe fracaso virológico. Es necesario poner en la balanza los pros y los contras del cambio, entre los que se incluyen las opciones de terapia existentes y futuras, el cumplimiento del nuevo régimen y la toxicidad. Aunque, en teoría, cuanto antes se produzca el cambio, mejor es la respuesta, se deben individualizar los riesgos y los beneficios de

un régimen más complejo y peor tolerado, frente al mantenimiento de una pauta a la cual se ha adaptado el paciente y que, aunque no es óptima, puede permitir continuar la monitorización en espera de estudios en curso y de nuevos antirretrovirales mejor tolerados, más simples de administrar y más potentes. No está claro el mejor momento del cambio cuando se produce un fracaso virológico.

El médico tratante debe referir el caso al Comité de Expertos de la Red de Sida Pediátrica para evaluación de cambio de tratamiento (esquema de rescate) si se cumple con al menos dos de los siguientes criterios:

a. Criterios clínicos:

- Deterioro progresivo del desarrollo neurológico y/o de las funciones intelectuales.
- Falla del crecimiento sin causa que lo explique.
- Cambio de categoría clínica (deterioro clínico) y/o presencia de enfermedades oportunistas.

b. Criterios inmunológicos:

- Cambio en la clasificación inmunológica (deterioro inmunológico).
- Niños con categoría 3: disminución persistente del 5% o más en el porcentaje de CD4, en 2 tomas consecutivas.
- Disminución rápida en el recuento absoluto de linfocitos CD4 (mayor de 30% del valor anterior en menos de 6 meses)

c. Criterios virológicos:

- Caída menor de 1.0 log de la carga viral basal, luego de 12 semanas de tratamiento.
- Carga Viral no llega a ser indetectable a los 6 meses de tratamiento.
- Detección de carga viral en pacientes que inicialmente llegaron a niveles indetectables con TARGA.
- Pacientes con respuesta inicial a tratamiento pero que mantienen niveles detectables bajos (menor de 5,000 copias/ml) y aumentan en 0.5 log (en niños > de 2 años de edad) a 0.7 log (en niños < de 2 años de edad)

Se debe contar con un examen de **Genotipificación** que guíe el cambio de terapia y la elección del esquema de rescate que debe ser individualizado. Hasta obtener resultados de Genotipificación y obtenerse las drogas necesarias, se debe mantener la terapia actual.

En caso de no contar con pruebas de Genotipificación se considerarán como tratamientos de rescate los siguientes esquemas:

A) Rescate del esquema NAIVE con 2 ITRN + 1 ITRNN:

- 1.- Considerar cambio a 2 ITRN nuevos + 1 IP con o sin booster (refuerzo farmacológico).
- 2.- Considerar cambio a 1 ITRN nuevo + 3TC + 1 IP con o sin booster

B) Rescate del esquema NAIVE con 2 ITRN + 1 IP:

- 1.- Considerar cambio a 2 ITRN nuevos + 1 IP nuevo con booster
- 2.- Considerar cambio a 1 ITRN nuevo + 1 ITRNN + 1 IP nuevo con booster (puede considerarse mantener 3TC)
- 3.- Considerar cambio a 2 ITRN nuevos + 1 ITRNN si anteriormente no ha recibido ningún ITRNN.

Considerar adicionar Nevirapina o Efavirenz a cualquiera de los esquemas siguientes especialmente en los esquemas de rescate que mantienen Lamivudina.

Mayores de 6 años: Lamivudina + Tenofovir + Lopinavir/ritonavir

Menores de 6 años: Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/ritonavir

Otros esquemas alternativos son:

Lamivudina + Estavudina + Lopinavir/ritonavir

Lamivudina + Didanosina + Lopinavir/ritonavir

Abacavir + Didanosina + Lopinavir/ritonavir

Rescate del esquema que incluye Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Nevirapina o Efavirenz:

Mayores de 6 años: Lamivudina + Tenofovir + Lopinavir/ritonavir

Menores de 6 años: Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/ritonavir

Otros esquemas alternativos son:

Lamivudina + Estavudina + Lopinavir/ritonavir

Didanosina + Abacavir + Lopinavir/ritonavir

En caso de que el paciente recibiera Estavudina en el tratamiento inicial (naive) debe reemplazarse esta por Abacavir. En caso se reemplace por Zidovudina, se debe mantener Lamivudina del esquema inicial.

Se debe disponer de otros antirretrovirales que han demostrado sus efectividades en niños, niñas y adolescentes como Etravirina, Saquinavir, Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Ritonavir, Amprenavir, Fosamprenavir, inhibidoras de fusión, inhibidoras de la integrasa.

La facilidad de administración, tolerancia, aceptabilidad, sabor del producto entre otros, son factores importantes para garantizar la adherencia en los niños y lograr el éxito del tratamiento de por vida. Asimismo se debe tener en consideración las recomendaciones hechas por el comité de expertos de atención del niño(a) VVS con respecto al uso de drogas nuevas.

Tabla 11: Medicamentos Antirretrovirales y Dosis

Tipo de fármaco	Nombre	Dosis
Inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido	ZIDOVUDINA (AZT)	180 mg x m ² por dosis cada 12 horas Máximo 300 mg por dosis
Inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido	LAMIVUDINA (3TC)	4 mg/Kg. por dosis cada 12 horas Máximo 150 mg por dosis
Inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido.	DIDANOSINA (ddl)	120 (90-150) mg x m ² cada 12 horas Máximo 200 mg por dosis Uso una hora o dos horas lueg de las comidas. Reconstituido con hidroxido de aluminio y mantener refrigerado
Inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido.	ESTAVUDINA (d4T)	1 mg/Kg por dosis cada 12 horas. Máximo 40 mg por dosis
Inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido.	ABACAVIR (ABC)	8 mg/ Kg cada 12 horas Máximo 300 mg por dosis
Inhibidor de transcriptasa reversa nucleótido	TENOFOVIR	2- 6 años: 8 mg/Kg cada 24 horas > 6 años: 6 mg/Kg cada 24 horas o 175 mg/m ² cada 24 horas Máximo 300 mg por día
Inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido	NEVIRAPINA (NVP)	150 mg x m ² por dosis cada 12 horas Máximo 200 mg por dosis. Las dos primeras semanas se da la mitad de la dosis para evitar complicaciones dermatológicas.

Inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido	EFAVIRENZ (EFV)	Mayores de 3 años: 13–15 kg, 200 mg /día 15–20 kg, 250 mg /día 20–25 kg, 300 mg /día 25–32.5 kg, 350 mg /día 32.5–40 kg, 400 mg /día Mayores de 12 años y/o > 40 kg: 600 mg /día
Inhibidor de Proteasa	NELFINAVIR (NFV)	<1año: 75mg/kg por dosis cada 12 hrs >1año: 55mg/Kg por dosis cada 12 horas Max: 1,250mg por dosis
Inhibidor de Proteasa	LOPINAVIR/ritonavir (LPV/r)	6m-12años: 230 mg LPV x m ² x dosis cada 12 hrs 7 a 15 Kls: 12 mg/kg LPV cada 12 horas 15 a 40 Kls: 10 mg/kg LPV cada 12 horas > 40 Kls y adolescentes: 400mg <u>LPV</u> por dosis cada 12 horas Máximo 400 mg LPV x dosis Incrementar dosis si se usa con Nevirapina o Efavirenz

El ensayo PENPACT 1 pretende dar respuesta a si es preferible un cambio precoz (rebrote de carga viral >1000 copias/ml) frente a un cambio más tardío (carga viral >30.000 copias/ml) (7). En la práctica clínica, si se decide un cambio terapéutico, debería sustituirse el mayor número de fármacos posible con una terapia optimizada, para lo cual podría ser útil la realización de un test de resistencias genotípicas, y en general, así se recomienda (7-11).

La elección del nuevo tratamiento debe basarse en un cuidadoso análisis de las causas del fracaso terapéutico previo y en la historia de tratamiento antirretroviral. Si la causa del fracaso radica sobre todo en un cumplimiento bajo y no existen resistencias demostrables, podría prescribirse el mismo régimen, siempre y cuando se analicen y resuelvan las causas del mal cumplimiento; también puede optarse por una pauta mejor tolerada y más fácil de cumplir. En los ensayos iniciales de rescate en los niños con experiencia previa en IP, los resultados virológicos han sido malos incluso con la combinación de dos IP (9).

Con los nuevos fármacos y las estrategias farmacocinéticas actuales se están obteniendo mejores resultados (23, 24). El tratamiento clínico del niño con múltiples fracasos es complejo y requiere consultar a un centro de referencia con experiencia (7,9). Nunca se debería añadir un nuevo fármaco a un régimen que falla, pues se anticipa el fracaso virológico y la anulación de la eficacia del fármaco en cuestión. Es importante incluir al menos dos fármacos nuevos para el paciente, si están disponibles, para lo cual puede ser preferible esperar y cambiar sólo cuando exista un descenso de CD4 hasta concentraciones de riesgo.

En esta situación podría ser útil reciclar fármacos, como se ha demostrado en ocasiones con ddl, que aún puede mostrar actividad en el paciente muy pre tratado (9), o plantearse la asociación de nuevos fármacos como el inhibidor de fusión enfuvirtida, aprobada en mayores de 6 años, que tiene una gran potencia antirretroviral pero requiere administración subcutánea dos veces al día (32). Puede estar justificado usar fármacos escasamente evaluados en niños como el tipranavir, activo frente a cepas con múltiples mutaciones de resistencia a IP, que está en evaluación en un ensayo internacional de fase II-III en pediatría (9).

ADHERENCIA AL TARGA

Adherencia: Medida determinada por el cumplimiento adecuado del TARGA por parte del paciente o de las personas encargadas de administrarlo en caso de niños menores. La adherencia constituye un potente predictor de efectividad del tratamiento.

Adherencia adecuada: Cumplimiento \geq al 95% de dosis TARGA (pérdida < de 2 tomas de medicamentos al mes)

Adherencia inadecuada: Omisión de tomas (pérdida > de 2 tomas de medicamentos al mes), reducción de la duración de la terapia, abandonos periódicos u ocasionales de la medicación, no ajustarse a los intervalos correctos de administración, cambios de dosis, cambios de horarios, no relacionarlas con las comidas cuando ello está indicado. Conduce al fracaso terapéutico o sobreutilización y provoca reacciones adversas.

Factores asociados a la adherencia inadecuada:

- Efectos adversos
- Sabor y olor desagradable de los medicamentos
- Falta de formulaciones líquidas, o presentaciones inadecuadas para niños.
- Alta complejidad del régimen: número de pastillas por toma y frecuencia
- Interferencia del sueño o en las actividades diarias del paciente: escuela, juegos etc.
- Interferencia en las actividades diarias del tutor
- Falta de información y concientización a los tutores
- Dificultad de acceso a los centros hospitalarios y de distribución de los fármacos.
- Recursos económicos, distancia, accesibilidad geográfica.
- Prejuicios sociales: discriminación social
- Estrés psicológico del paciente y/o tutores
- Pubertad y adolescencia.
- Enfermedades concomitantes
- Migración
- Riesgo social, abandono, orfandad.
- Drogadicción, alcoholismo
- Enfermedades mentales.

Objetivo de la adherencia:

Mejorar la eficacia del TARGA en niños mediante pautas para asegurar una adherencia adecuada.

La adherencia al tratamiento debe ser valorada por todo el equipo de salud, incluyendo pediatra, enfermera, psicólogo(a), personal de farmacia, trabajadora social. La familia y cuando sea posible el niño deberán participar en la decisión del plan de tratamiento(cuándo y cómo) brindándoseles una información detallada del mismo. Hay que disponer de una dispensación accesible de los fármacos los que deben registrarse correctamente en la historia clínica, así como su retiro de la farmacia en forma personalizada.

Estrategias para promover la adherencia a los fármacos antirretrovirales

a). Estrategias con la familia

- Conocer la estructura familiar, el nivel cultural y económico, su situación psicológica
- Informar y educar al paciente y la familia acerca del tratamiento, explicando sus beneficios, así como el riesgo de efectos tóxicos y la aparición de resistencias.
- El plan terapéutico indicado debe ser entregado por escrito, ofreciendo un acceso adecuado a los fármacos
- Sugerir distintas ideas que ayuden a recordar la toma regular de las dosis de la medicación

b). Estrategia con el tratamiento

- Elegir formulaciones adecuadas para la edad.
- Seleccionar el fármaco que implique el menor número de tomas posibles en el día.
- Adaptar las tomas al régimen horario habitual del niño
- Simplificar el plan de administración de medicamentos, siempre que sea posible.

- Elegir fármacos que por su sabor el niño pueda aceptar mejor. Por ejemplo, se ha observado que el cumplimiento se relaciona con el sabor de algunos IP que resultan desagradables para los niños.
- El menor cumplimiento del tratamiento se observa en los menores de un año por el rechazo o la dificultad en administrar fármacos y en los adolescentes.
- Permanecer alertas para anticiparse a los efectos adversos.
- Evitar interacciones farmacológicas
- Intervenciones del equipo asistencial
- Evaluar en cada visita los problemas individuales en relación al cumplimiento del TARGA

Evaluación de la adherencia previa al TARGA:

- Información del paciente y entorno
- Identificación del tutor: persona que se hará cargo de administrar el tratamiento y cuidados del paciente
- Evaluación psicológica del tutor y del paciente para asegurar adherencia adecuada: estabilidad psico–afectiva
- Evaluación socioeconómica: Factibilidad de acceso a los centros de atención médica(distancia, falta de recursos económicos).

Consejería:

- Consejería de adherencia: dos a tres visitas, antes del inicio de la terapia.
- Informar al tutor y paciente (si tiene la edad suficiente para entenderlo) sobre la enfermedad, explicar los objetivos del tratamiento, acordar el manejo a corto, mediano y largo plazos, así como determinar los efectos secundarios e interacciones medicamentosas.
- Educar al paciente y/o tutor sobre la resistencia viral y el daño permanente que se puede ocasionar al no tener una adherencia adecuada.
- Asegurarse de que comprendan y acepten el tratamiento: COMPROMISO Y CONCIENCIACIÓN.
- Preguntar sobre preocupaciones acerca del TARGA e intentar resolverlas.
- Identificar necesidades individuales en cada paciente.

- Dar pautas para la administración de medicamentos de sabor desagradable.

Determinación de inicio de tratamiento:

- Informe psicológico de aptitud para inicio de tratamiento
- Informe socioeconómico de capacidad para inicio de tratamiento
- Informe de consejería de educación, concientización y compromiso para garantizar una adherencia adecuada.

Riesgo de falla de adherencia:

- Intervención del equipo multidisciplinario para la resolución del (los) problema(s) identificado(s)
- Si no se resuelven los problemas posponer inicio de tratamiento y continuar seguimiento del paciente.

Seguimiento de la adherencia:

- Visitas semanales, luego de iniciada la administración de la terapia, individualizando el tiempo entre visitas de acuerdo a confiabilidad y cumplimiento.
- Asegurar el cumplimiento del horario de la medicación: Preguntar por los nombres de los medicamentos empleados y el horario administrado en cada visita.
- Detectar y tratar posibles efectos adversos.
- Reforzar pautas para la administración de medicamentos de sabor desagradable, en forma individualizada de acuerdo a preferencias del paciente.
- Conteo de tableta y frascos de jarabe administrados.
- Facilitar recordatorios: carteles, afiches, panfletos.
- Resolver dudas y preocupaciones del tutor y paciente.
- Reforzamiento positivo poniendo énfasis en los logros alcanzados y los beneficios que se obtendrán.
- Apoyo psicológico continuo.

- Motivación: Realización de reuniones con los pacientes y familiares para intercambio de experiencias, charlas educativas, actividades recreacionales, grupos de apoyo.

Monitorización de la adherencia en niños con tratamiento

- Evaluación de indicadores de respuesta al TARGA para identificar falla al TARGA según criterios clínicos, inmunológicos y virológicos ya mencionados.
- Aplicar instrumentos de monitorización de adherencia: porcentaje de inasistencia a controles programados
- Encuesta de adherencia
- Confirmación de la falta de adherencia
- Reevaluación psicosocial
- Visita domiciliaria
- Aplicar estrategias de reforzamiento.
- Si no se resuelven los problemas posponer inicio de tratamiento y continuar seguimiento del paciente.
- Todo niño que cumple con los criterios para cambio de tratamiento antirretroviral será reportado por el médico tratante al comité de expertos de atención de NNAVVS

PERSPECTIVAS FUTURAS

El conjunto de fármacos disponible actualmente ha aumentado considerablemente, así como las preparaciones en solución. Cuando se disponga de más información, es posible que se puedan combinar fármacos una vez al día, lo cual sería un importante avance para el cumplimiento de la terapia y la calidad de vida del niño. Existe una gran variedad de fármacos en desarrollo con muy buenas perspectivas y con resultados preliminares esperanzadores en cuanto a actividad frente a las cepas del VIH multirresistentes a IP, como el tipranavir, ya utilizado en España, con niños en ensayos clínicos, o a NN, como el TMC 125 (9).

Se desconoce el valor de la interrupción de la terapia en niños. Puede ser importante para disminuir la toxicidad, el coste y la mejora de la calidad de vida del paciente. En la escasa experiencia pediátrica que existe, los primeros datos son alentadores (9). Está en curso un estudio europeo en el que se compara la seguridad y eficacia de la retirada programada del TARGA en niños con supresión viral completa, frente a la continuación de tratamiento (PENTA 11) (7). Si se efectúa una interrupción del TARGA, se requiere una vigilancia muy estrecha para valorar la posible reintroducción, ya sea con la misma pauta u otra mejorada, una vez que se vuelva a la situación en la que estuviera indicado el tratamiento, según las nuevas guías terapéuticas (7,9).

Un grupo de niños que requiere particular evaluación respecto al papel de la interrupción de TARGA es el del lactante tratado precozmente con máxima supresión de la carga viral, en quien se ha mantenido preservada la función inmunitaria. Aunque una máxima supresión inicial no proporciona protección para repuntes posteriores de la carga viral, tras la interrupción (27), es posible que un tratamiento eficaz en los primeros meses de vida modifique la evolución de la dinámica de replicación posterior y el deterioro inmunitario, y puede convertir a alguno de estos niños en lentos progresores. No obstante, en la mayoría de los niños tratados precozmente no se consigue una apropiada respuesta inmunitaria específica, y por ello se plantea la necesidad de alguna forma de inmunoterapia.

Se está ensayando la estrategia de estimular una respuesta inmunitaria específica frente al virus. Algunos ensayos con vacunas elaboradas con proteínas de la envoltura (gp 120) o vectores vivos recombinantes se encuentran ya en fase I-II en niños expuestos. Se ha documentado que son vacunas seguras y bien toleradas, aunque la respuesta inmunitaria específica es modesta (9). En niños, el ensayo PACTG 1033 (de fase I-II) evalúa la seguridad e inmunogenicidad de vacunas con varios vectores de poxvirus vivos atenuados recombinantes, en niños con máxima supresión de la carga viral tras el TARGA iniciado precozmente. Los primeros datos sugieren que son seguras, aunque también la respuesta inmunitaria específica desarrollada es escasa (9).

BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STD Surveillance. *Report on the Global HIV/AIDS Epidemic*. World Health Organization, Ginebra 2014 (<http://www.unaids.org>). Estimación en diciembre 2014.
2. Guillén, M.S., González Tomé, M.I., Ramos, J.T. y cols. *Clinico-epidemiologic characteristics of a cohort of HIV-infected pregnant women*. XV Int AIDS Conf (11-16 julio, Bangkok) 2012; Abst. ThPeB7113.
3. Iribarren, J.A., Ramos, J.T., Guerra, L. y cols. *Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer embarazada*. *Enferm Inf Microb Clin* 2011; 19: 314-335.
4. Ramos, J.T., Mellado, M.J. *Actualización en el tratamiento antirretroviral en niños con infección VIH*. *An Esp Pediatr* 2011; 60: 254-261.
5. McComsey, G.A., Leonard, E. *Metabolic complications of HIV therapy in children*. *AIDS* 2011; 18: 1753-1568.
6. Centers for Diseases Control. *1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age*. *MMWR* 1994; 43 (RR-12): 1-10.
7. Sharland, M., Blanche, S., Castelli, G., Ramos, J.T., Gibb, D. en nombre del PENTA steering committee. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). *European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children*. *HIV Medicine* 2012; 5(Supl. 2): 61-86.

8. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection.* <http://www.hivatis.org>.
9. Ramos, J.T., De José, M.I., Polo, R. y cols. *Actualización de las recomendaciones de la SEIP/AEP/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH.* *EnfermInfeccMicrobClin* 2014; 23: 279-312.
10. Sánchez-Granados, J., Ramos, J.T., Fernández de Miguel, S. y cols. *Impact of HAART on the survival and disease progression in HIV-1 infected children.* *PediatrInfectDis J* 2013; 22: 863-867.
11. Saulsbury, F.T. *Resolution of organ specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy.* *ClinInfectDis* 2011; 32: 464-468.
12. Tepper, V.J., Farley, J.J., Rothman, M.I. y cols. *Neurodevelopmental/neuroradiologic recovery of a child infected with HIV after treatment with combination antiretroviral therapy using the HIV-specific protease inhibitor ritonavir.* *Pediatrics* 2008; 101: E7.
13. Gortmaker, S., Hughes, M., Oyomopito, R. y cols. *Impact of introduction of protease inhibitor therapy on reductions in mortality among children and youth infected with HIV-1.* *N Engl J Med* 2010; 345: 1522-1528.
14. Soh, Ch.H., Oleske, J.M., Brady, M.T. y cols. *Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-infected children and adolescents.* *Lancet* 2009; 362: 2045-2051.

15. Gibb, D.M., Newberry, A., Klein, N., de Rossi, A., Grosch-Woerner, I., Babiker, A. *Immunerepopulation after HAART in previously untreated HIV-infected children*. Lancet 2010; 355: 1331-1332.
16. Viganò, A., Vella, S., Saresella, M. y cols. *Early immunereconstitution after potent antiretroviral therapy in HIV-infected children correlates with the increase in thymus volume*. AIDS 2011; 14: 251-261.
17. Galán, I., Jiménez, J.L., González-Rivera, M. y cols. *Virological phenotypes with under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children: An additional benefit*. AIDS 2011; 18: 247-255.
18. Nielsen, K., Bryson, Y.J. *Diagnosis of HIV infection in children*. Pediatr Clin North Am 2010; 47: 39-63.
19. Pediatric European Network for treatment of AIDS. *A 72 week follow-up of HAART started in infants aged less than 3 months: CD4, viral load and drug resistance in the PENTA7 study*. AIDS 2011; 18: 240-246.
20. Tudor-Williams, G., Head, S., Waltewrs, M.D.S., Lyall, E.G.H. del the Family HIV-team. *Baby cocktail-A palatable four drug combo for HIV-infected infants*. XIV Int World AIDS Conf (6-13 julio, Barcelona) 2012; Abst. MoOrB 1129.
21. Puthanakit, T., Oberdorfer, A., Akarathum, N. y cols. *Effectiveness of NNRTI-based HAART in antiretroviral-naive HIV-infected children participating in Thailand's national access program 72-week Result*. 12th CROI (22-25 febrero, Boston) 2009; Abst. 50.

22. Pediatric European Network for treatment of AIDS. *A randomized trial evaluating 3 NRTI regimens with and without nelfinavir in previously untreated HIV-infected children: 48 week follow-up from the PENTA 5 trial.* Lancet 2012; 359: 733-740.

23. Saez-Llorens, X., Violari, A., Deetz, C.O. y cols. *Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus infected children.* Pediatr Infect Dis J 2010; 22: 216-223.

24. Ramos, J.T., González Tomé, M.I., Fortuny, C. y cols. *Response to lopinavir-ritonavir in children experienced with the 3 classes of antiretrovirals.* Pediatr Infect Dis J 2009.

25. Gibb, D.M., Goodall, R.L., Giacomet, V., McGee, L., Compagnucci, A., Lyall, H. for the PENTA Steering Committee. *Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected children.* Pediatr Infect Dis J 2012; 22: 56-62.

26. Dunn, D. *HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy; a meta-analysis.* Lancet 2013; 362: 1605-1611.

27. Luzuriaga, K., McManus, B.A., Mofenson, L. y cols. *A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children.* N Engl J Med 2012; 350: 2471-2480.

28. Faye, A., Le Chenadec, J., Dollfus, C. y cols. *Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1.* Clin Infect Dis 2014; 39: 1692-1698.

29. Ramos, J.T., González-Tomé, M.I., Fernández Ibieta, M. *Experiencia con tenofovir en niños.* Enf Infect Microb Clin 2014; 3: 29-35.

30. Sáez-Llorens, X., Violari, A., Ndiweni, D. y cols. *Once-daily emtricitabine in HIV-infected pediatric patients with other antiretroviral agents*. 10th CROI (10-14 febrero, Boston) 2013; Abst. 872.

31. McKinney, R., Rodman, J., Rathore, M. y cols. *Extended follow-up and pharmacokinetics for once-dailyemtricitabine, didanosine, and efavirenz for antiretroviral naïve children and adolescents*. 11th CROI (8-11 febrero, San Francisco) 2012; Abst. 936.

32. McComsey, G., Nasreen, B., Jen-Fu, M., Rathore, M., Álvarez, A. *Impact of proteaseinhibitorsubstitutionwithnevirapine in HIV-infectedchildren*. Pediatrics 2012; 3: e275-e281.

33. Castelli, G., Amicosante, M., Palma, P. y cols. *Effects of HAART simplification in HIV-infectedChildren*. 12th CROI (22-25 febrero, Boston) 2012; Abst. 51b.

34. Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Norma Técnica de Salud - MINSA. 20 de diciembre 2009.