

**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN
POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA
(Enero 2025)**

**Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología
Pediátrica (SEIP)**

Comité de Redacción

Coordinadores:

Claudia Fortuny	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
Sara Guillén	Hospital de Getafe, Getafe

Revisores:

María José Mellado	Hospital La Paz, Madrid
María Luisa Navarro	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
José Tomás Ramos	Hospital 12 de Octubre, Madrid

Redactores:

Arancha Berzosa	Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Jose Antonio Couceiro	Hospital de Pontevedra, Pontevedra
Cristina Epalza	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Luis Escosa	Hospital La Paz, Madrid
María Espiau	Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
Cristina Esteva	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
Lola Falcón	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Carlos Grasa	Hospital La Paz, Madrid
Mariam Hijazi	Hospital de Getafe, Getafe
Beatriz Jiménez	Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
Ana Menasalvas	Hospital Virgen Arrixaca, Murcia
África Holguín	Hospital Ramón y Cajal, Madrid
M ^a Ángeles Muñoz	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
M ^a Luisa Navarro	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
Olaf Neth	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Ton Noguera	Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
Luis Prieto	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Pablo Rojo	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Beatriz Ruiz	Hospital Reina Sofía, Córdoba
Talía Sainz	Hospital La Paz, Madrid
Pere Soler	Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Índice

Listado de abreviaturas

1. Introducción

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

2. Evaluación clínica y de laboratorio para guiar el TAR

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

3. Tratamiento antirretroviral de inicio

- 3.1. Uso racional del TAR en niños
- 3.2. ¿Cuándo iniciar el TAR?
- 3.3. ¿Qué combinación de TAR debe utilizarse?
 - 3.3.1. Inhibidor de la transcriptasa inversa: ITIAN
 - 3.3.2. Inhibidor de la transcriptasa inversa (no análogo): ITINN
 - 3.3.3. Inhibidores de la proteasa potenciados
 - 3.3.4. Inhibidores de la integrasa
 - 3.3.5. Recomendaciones de TAR de inicio

4. Cambio del TAR en pacientes con replicación viral suprimida

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

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

5. Fracaso del tratamiento antirretroviral

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

6. Factores que condicionan el éxito del tratamiento antirretroviral

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

7. Situaciones especiales

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

Fichas de medicación antirretroviral de uso en Pediatría

Anexo: Documentación para solicitud de Biktarvy PD o Isentress (raltegravir) pediátrico

Abreviaturas

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

BIC: Bictegravir

BID: Pauta de tratamiento administrada dos veces al día

CAB: Cabotegravir

CDF: Combinación Dosis Fijas

COBI: Cobicistat

CVP: Carga viral plasmática

d4T: Estavudina

DBS: Dried Blood Spots

ddI: Didanosina

DCVIHT: División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

EMA: European Medicines Agency

ENF: Enfuvirtida

ETR: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FAR: Fármacos antirretrovirales

FDA: Food and Drug Administration

FTC: Emtricitabina

FV: Fracaso virológico

IAVIH: Infección aguda por VIH

INI: Inhibidor de integrasa

IO: Infecciones oportunistas

IP: Inhibidor de proteasa

IP/r: Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir

ITIAN: Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido

ITINN: Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

ITS: Infección de transmisión sexual

MR: Mutaciones de resistencia

MRT: Mutaciones de resistencia transmitidas

MTF: Monitorización terapéutica de fármacos

MVC: Maraviroc

NVP: Nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PENTA: Paediatric European Network for Treatment of AIDS

POC: point of care

PSC: plasma separation card

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

RAL: Raltegravir

RPV: Rilpivirina

RTV: Ritonavir

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

TAF: Tenofovir alafenamida

TAM: Mutaciones asociadas a análogos de timidina

TAR: Tratamiento antirretroviral

TB: Tuberculosis

TDF: Tenofovir disoproxil fumarato

TPV: Tipranavir

VIH/VIH-1: Cuando se hace referencia a VIH equivale a VIH-1

XTC: 3TC o FTC

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Principios generales, justificación, objetivos y alcance

El presente documento revisa y actualiza el Documento de Consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, que fue publicado en enero de 2022.

La información en relación con el tratamiento antirretroviral evoluciona rápidamente, y obliga a una revisión periódica de la información disponible. Desde que se editaron las primeras “Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en niños”, se ha trabajado de forma conjunta con las diferentes sociedades científicas pediátricas y previamente también con el Plan Nacional sobre el sida/DCVIHT, con el objeto de actualizar estas recomendaciones y con el compromiso de revisarlas con periodicidad, publicándolas en las páginas web de las sociedades y entidades participantes¹⁻⁴.

La patogenia de la infección VIH y los principios virológicos e inmunológicos en los que se fundamenta la indicación del tratamiento antirretroviral son, similares para todas las personas que viven con VIH. Sin embargo, existen consideraciones particulares para los pacientes pediátricos (neonatos, lactantes, niños y adolescentes), entre ellas:

- La mayoría de los niños adquieren la infección por transmisión vertical, y son hijos de madres infectadas por el VIH;
- Potencial exposición intrauterina (gestantes en tratamiento no efectivo) y/o neonatal (profilaxis) a fármacos antirretrovirales (FAR) de los niños que adquirieron la infección VIH por transmisión vertical;
- Necesidad de utilizar pruebas virológicas para el diagnóstico de la infección VIH en los lactantes menores de 18 meses expuestos al VIH (hijos de madres infectadas);
- Interpretaciones específicas de los recuentos y porcentajes de los linfocitos T CD4 (CD4) según edad;

- Cargas virales plasmáticas del VIH más elevadas en lactantes con infección por el VIH por transmisión vertical, que en adolescentes y adultos;
- Mayor riesgo de progresión de la enfermedad causada por el VIH en ausencia de tratamiento efectivo, especialmente elevado en el primer año de vida, en los pacientes con infección perinatal. Ello implica la necesidad de inicio precoz del TAR;
- Cambios relacionados con la edad en los parámetros farmacocinéticos que son causados por el desarrollo y la maduración continuos de los sistemas orgánicos involucrados en la absorción, distribución, metabolismo y depuración de fármacos;
- Diferencias en las manifestaciones clínicas y el tratamiento del VIH en pacientes en desarrollo y crecimiento e inmunológicamente inmaduros; y
- Consideraciones especiales en la adherencia al TAR en lactantes, niños y adolescentes.

Desde la introducción de la TAR, la mortalidad de los pacientes pediátricos con infección por el VIH se ha reducido más de un 90%, así como la incidencia de infecciones oportunistas⁵. El mayor riesgo de progresión en los menores de un año determina la obligatoriedad de iniciar tras el diagnóstico el TAR, con fármacos potentes que controlen la replicación viral. El tratamiento precoz y efectivo evita la progresión de la enfermedad, preserva o restaura la función inmune, reduce el tamaño de los reservorios virales e impide la selección de resistencias a los FAR⁶.

La disponibilidad de nuevos fármacos y formulaciones, para niños y adolescentes, ha permitido pautar regímenes más potentes, con menor toxicidad, menos tomas y número de comprimidos, en algunos casos a uno por día, que facilitan la adherencia. Sin embargo, los menores de un año en los que el inicio del TAR es más urgente, siguen con opciones limitadas de TAR por no disponer de la dosis o presentaciones adecuada⁷.

La situación actual en relación con la infección VIH en la población pediátrica en nuestro país ha ido cambiando en los últimos años:

- La identificación precoz de las gestantes con infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral en las mismas ha permitido la práctica eliminación de nuevos casos de infección VIH por transmisión vertical.

- Los pacientes pediátricos con infección por el VIH por transmisión vertical han ido creciendo, la mayoría de ellos son adolescentes y muchos adultos jóvenes que siguen control ya trasladados a las consultas de adultos.
- El seguimiento de los pacientes pediátricos debe monitorizar no sólo la efectividad del tratamiento sino sus efectos secundarios. Las pruebas de resistencia a los FAR han facilitado que los médicos elijan pautas de TAR iniciales y posteriores efectivas.
- A medida que los pacientes crecen en edad son más probables: los problemas de adherencia, el fracaso terapéutico y las resistencias a los FAR. También es necesario atender a su salud sexual y reproductiva y preparar la transición a la atención médica a las unidades que atienden a los adultos.
- Han ido en aumento los casos de infección VIH por transmisión sexual en adolescentes, en su mayoría varones.
- Muchos de los niños con infección por el VIH proceden de otros países, y llegan al nuestro tras ser adoptados o con sus familias. Estos niños pueden tener subtipos de VIH distintos del B, antecedentes médicos y de tratamiento frente al VIH subóptimos, un mayor riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* e infecciones endémicas de sus países de origen, y con necesidades legales y psicosociales relacionadas con la inmigración⁸.

La atención de los pacientes pediátricos con infección por el VIH no es sólo compleja, sino cambiante y plantea nuevos retos a los profesionales de la salud que los atienden. Es por ello recomendable disponer de equipos multidisciplinares, o en su defecto del soporte de aquellos profesionales que su situación requiera: pediatras, profesionales de enfermería y psicología, farmacéuticos, especialistas en salud mental, nutrición, trabajo social, ginecología, odontología, etc. Debido a la complejidad del cuidado de niños y adolescentes con infección por el VIH, los pediatras o médicos con experiencia limitada en el cuidado de estos pacientes deben consultar a un especialista pediátrico en VIH. **Con el fin de dar soporte a los pediatras que lo requieran, se ha creado la clínica virtual de consulta que a través de la telemedicina: <https://www.seipweb.es/creacion-de-la-clinica-virtual-de-vih-de-corispe/>. Varios pediatras y un equipo multidisciplinar especializado en la prevención y tratamiento de la infección VIH en pacientes pediátricos, atienden las consultas y dar respuesta a las dudas, tras contactar con ellos.**

Las recomendaciones de este documento se basan en el estado actual de los conocimientos sobre el uso de medicamentos antirretrovirales en niños y adolescentes.

La evidencia se ha obtenido principalmente de los datos publicados sobre el tratamiento del VIH en lactantes, niños y adolescentes. Sin embargo, la información procedente de ensayos clínicos en niños es escasa, por lo que la mayor parte de las recomendaciones se basan en información procedente de estudios de cohorte, datos de adultos y opinión de expertos. Cuando no se dispone de dichos datos, también se tienen en cuenta los datos no publicados y la experiencia clínica de los miembros del Panel.

El objetivo de este documento es dar a conocer a los profesionales que atienden a pacientes pediátricos con infección por VIH y a la comunidad científica una revisión sistemática de la evidencia actual disponible respecto al TAR en esta población. Pueden consultarse así mismo otras guías publicadas, como las europeas, las de EE. UU. y las de la OMS específica para niños en países vías de desarrollo⁶. Con ello se pretende que se puedan ajustar las bases de actuación terapéuticas de un modo individualizado. Para todos aquellos aspectos, tanto de tratamiento como de prevención, que sean recogidos en otros documentos, el lector será remitido a sus respectivas páginas/citas.

Finalmente decir que ***estas recomendaciones son sólo un punto de partida para la toma de decisiones médicas y no pretenden sustituir el criterio de los clínicos con experiencia en el cuidado de niños con infección por el VIH.***

1.2. Metodología

Debido a la complejidad creciente en el tratamiento del VIH pediátrico, el Panel lo integran clínicos expertos en la atención de estos niños y en el uso del TAR. Cada miembro del Panel ha emitido una declaración de conflicto de intereses. Los componentes del Panel se han dividido en grupos formados por redactores y consultores para actualizar cada capítulo. Dos miembros del panel actúan como coordinadores.

Para la elaboración de estas guías cada redactor ha revisado los datos científicos y trabajos pediátricos publicados o comunicados en los últimos cinco años, así como aquellos más antiguos que por su relevancia sea imprescindible consultar. Se analizaron tanto resultados de ensayos clínicos finalizados, como estudios de metaanálisis, guías pediátricas de tratamiento del VIH a través de fuentes digitales, revisiones de series pediátricas y estudios de cohortes. Se utilizaron las bases de datos: Medscape Medline Search, Entrez-Pub-Med, Grateful Med V26.3, Med Web Plus Subjects, empleado palabras de búsqueda (español e inglés): niños, adolescentes, VIH, sida, antirretrovirales, guías, CD4, carga viral. La fecha de búsqueda ha sido hasta finales de 2024. Con esta recopilación el redactor realiza su capítulo y somete sus aportaciones a

los consultores consensuando las mismas. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento. El documento se consensua en una reunión (presencial o audioconferencia) de todo el panel. Si con posterioridad se publicara alguna información considerada por los miembros del panel como relevante, se incluiría. Tras ello, el documento se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales, los pacientes o los que estén interesados puedan sugerir cambios o matices que finalmente el grupo de trabajo volverá a evaluar y valorará su aceptación o no, antes de su publicación definitiva.

En este documento la fuerza de la recomendación y la gradación de las pruebas que la sustentan se han basado en las recomendaciones de elaboración de guías basadas en la evidencia, con adaptación del modelo sugerido por la IDSA⁹ (Infectious Disease Society of America) y empleado en la elaboración de otras guías de TAR en pediatría. Cada recomendación incluye una letra (A, B o C) que representa la solidez de la recomendación (**A**: siempre; **B**: en general; **C**: opcionalmente) y un número romano (I, II o III) que representa la calidad de la evidencia que respalda la recomendación. Se utilizara la clasificación I: si hay datos de ensayos aleatorizados de calidad y con un numero grande de pacientes pediátricos o en adultos, pero en este caso con información de un ensayo pediátrico no aleatorizado con datos farmacocinéticos y de seguridad adecuados y consistentes. La clasificación II se reserva si hay datos de ensayos no aleatorizados o de cohortes observacionales bien diseñados en niños. Y la clasificación de calidad de la evidencia III, corresponde a opinión de expertos.

Referencias

- 1.- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Publicación 19 Diciembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Diciembre 2024.
- 2.- PENTA guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2014: optimising health in preparation for adult life. PENTA Steering Committee. HIV Med 2018;19: e1-e42.
- 3.- Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). www.msssi.es. Enero de 2022.
- 4.- WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Acceso septiembre 2021.
- 5.- Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, et al. Mortality trends in the U.S. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004). Clin Infect Dis. 2011;53(10):1024-1034. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22002982>

- 6.- Garcia-Broncano P, Maddali S, Einkauf KB, et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. *Sci Transl Med.* 2019;11(520). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776292>.
- 7.- Penazzato M, Gnanashanmugam D, Rojo P, et al. Optimizing research to speed Up availability of pediatric antiretroviral drugs and formulations. *Clin Infect Dis.* 2017;64(11):1597-1603. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190337>.
- 8.- Jiménez de Ory S, Ramos JT, Fortuny C, et al; CoRISpe Cohort Working Group. Sociodemographic changes and trends in the rates of new perinatal HIV diagnoses and transmission in Spain from 1997 to 2015. *PLoS One.* 2019 Oct 24;14(10): e0223536. doi: 10.1371/journal.pone.0223536. PMID: 31647824; PMCID: PMC6812742.
- 9.- Kish MA, Infectious Diseases Society of America. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-4.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO PARA GUIAR EL TAR

Recomendaciones (Tabla 3)
<p>Evaluación clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar una evaluación clínica inicial del niño con infección por el VIH que incluya una clasificación clínica e inmuno-virológica basal. (A-II) • La clasificación clínica e inmunológica permite monitorizar la progresión de la infección por el VIH y planificar medidas preventivas y cuidados, sirviendo de base para la toma de decisiones clínicas en pacientes concretos. (A-II) • El esquema general de monitorización debe adaptarse a la situación virológica, inmunológica y/o clínica individual y a otras circunstancias, como la pauta de TAR recibida y las condiciones socioculturales. (A-II) <p>Control y seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes pediátricos con infección por el VIH requieren de controles periódicos frecuentes (2-4 semanas) tras el inicio del TAR, mensuales durante el primer año de vida, y una vez estabilizado el paciente cada 3-4 meses. (A-I) • Los controles clínicos deben ser presenciales al inicio del TAR o en pacientes sin TAR, y una vez podamos garantizar que el paciente se encuentra estable y con un buen cumplimiento, los controles pueden ser menos frecuentes o a través de plataformas de telemedicina. (B-II) <p>Evaluación de laboratorio linfocitos T CD4+ y Carga viral plasmática</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la evaluación inicial de un paciente pediátrico con infección por el VIH debe solicitarse un recuento de linfocitos T CD4+ y carga viral plasmática, así como en situaciones de deterioro clínico o para confirmar un valor anormal. (A-III)

- Se debe determinar la cifra absoluta de linfocitos T CD4+ en niños con infección por el VIH de todas las edades antes de iniciar el TAR (A-I) y, una vez iniciada cada 3-4 meses como parámetro de monitorización periódica de la respuesta inmune al mismo. **(A-III)**
- El recuento de linfocitos T CD4+ se debe controlar con menor frecuencia (cada 6 a 12 meses) en niños y jóvenes que tienen buena adherencia al tratamiento, y valores de recuento de linfocitos T CD4+ muy por encima del umbral de riesgo de infecciones oportunistas, supresión viral sostenida, y estado clínico estable durante al menos 2-3 años. **(AII)**
- En aquellos pacientes que no inicien TAR tras ser diagnosticados, debe realizarse un control del recuento de linfocitos T CD4+ y de la CVP cada 3 o 4 meses y siempre tener una determinación reciente antes de iniciar TAR. **(A-III)**
- Para el diagnóstico de la infección por el VIH en niños menores de 18 meses con exposición prenatal, perinatal o postnatal por lactancia materna se deben de utilizar ensayos virológicos/ técnicas virológicas de detección o cuantificación del ARN o ADN viral. La detección de anticuerpos no está indicada para el diagnóstico de la infección VIH en hijos de madres con infección por el VIH. **(A-II)**
- En el marco de una estrategia diagnóstica, una PCR positiva se debería confirmar lo antes posible repitiendo el test en una segunda muestra. **(A-II)**
- Se debe realizar una primera determinación de la CVP a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento, posteriormente cada 3-4 meses o con más frecuencia si se sospecha deterioro clínico, inmunológico o virológico o incumplimiento terapéutico. **(B-II)**
- Se debe utilizar una técnica con un límite de detección de <50 copias/ml cuando esté disponible y continuar con la misma técnica durante el seguimiento del niño/adolescente. **(B-II)**

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

- Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH en todos los pacientes pediátricos en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH, antes de iniciar TAR si éste se difiere y cuando se requiere cambiar el TAR por fracaso virológico confirmado. **(A-II)**
- La interpretación de las pruebas de resistencia debe incluir la revisión de la historia del TAR del paciente y de los test de resistencia previos. **(A-II)**
- La no detección de mutaciones no descarta la presencia de cepas virales resistentes, que pueden ponerse de manifiesto posteriormente con un TAR subóptimo. **(A-II)**

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

Monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de fármacos (MTF)

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

Determinación del alelo HLA-B*5701

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

Estudio del tropismo del VIH

- Antes de iniciar en el niño/adolescente un tratamiento con antagonistas de CCR5 se debe realizar un estudio del tropismo del VIH-1. **(A-I)**
- Si se produce una falta de respuesta al TAR y está recibiendo un tratamiento con antagonista de CCR5 también se debe realizar un estudio del tropismo del VIH-1, para asegurar que el fracaso al TAR no es debido a un cambio en el fenotipo/genotipo del VIH-1. **(A-III)**
- Se prefiere un ensayo fenotípico para la determinación del correceptor utilizado por el VIH. **(A-I)**

2.1. Evaluación clínica

La infección por el VIH tiene características especiales en la edad pediátrica; la mayoría de los niños adquieren la infección por transmisión vertical (durante el embarazo o en el parto), por lo que el VIH incide en etapas precoces de su desarrollo y diferenciación celular. Sin tratamiento, la progresión a sida es más rápida y la mortalidad elevada, sólo un 3% de los pacientes permanecen asintomáticos o son *no progresores* al llegar a la adolescencia¹. La historia natural de la infección en este grupo de edad requiere que se inicie precozmente el TAR, con el inconveniente de que la disponibilidad de fármacos en lactantes es limitada²⁻³. Una vez iniciado el TAR es preciso un seguimiento exhaustivo de los pacientes, que debe incluir tanto el control de la respuesta

al TAR y sus potenciales efectos secundarios, como la monitorización de su crecimiento y su desarrollo neurológico⁴⁻⁵.

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

- **Historia clínica** del paciente. Debe recoger los antecedentes familiares (en especial los relacionados con la gestación, parto y exposición prenatal y/o perinatal a otras infecciones maternas y a fármacos antirretrovirales) y personales del paciente (edad gestacional, peso, **alimentación**, patología, infecciones, desarrollo neurológico, tratamientos previos, lugar de nacimiento y de residencia, otras patologías, medicamentos o terapias complementarias que toma, vacunas recibidas, consumo de tóxicos, en mujeres inicio de la menstruación y regularidad de ciclos menstruales), además de las manifestaciones y/o enfermedades asociadas a la infección VIH (**Tabla 1**) y/o al tratamiento. Se recomienda también constatar las características sociofamiliares, nivel educativo de los cuidadores y del paciente (escolarización y rendimiento escolar), medios socioeconómicos para garantizar los desplazamientos y salud mental del paciente y su entorno.
- **Exploración clínica**. Incluirá datos **somatométricos** (peso, talla, perímetro craneal (<3 años), superficie corporal e índice de masa corporal), **constantes vitales (temperatura, frecuencia cardíaca y tensión arterial)** y estadio de desarrollo puberal o maduración sexual. En el examen clínico se realizará una exploración detallada y sistemática del paciente, para evaluar tanto manifestaciones asociadas al VIH: adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones en piel, afectación de sistema nervioso central (SNC), pulmón, otorrinolaringología (ORL) u otros órganos (**Tabla 1**), como aquellas secundarias a toxicidad del tratamiento. En adolescentes sexualmente activos se incluirá una evaluación ginecológica (mujeres) y anogenital en mujeres y varones.

Actualmente la clasificación de los pacientes con infección por el VIH viene determinada por su situación inmunológica⁶, a diferencia de la clasificación anterior que tenía además en cuenta las manifestaciones clínicas, y clasificaba a los pacientes en Asintomáticos, Sintomatología leve (Estadio A), Sintomatología moderada (Estadio B) y

SIDA (Estadio C). En la **Tabla 1** se recogen las manifestaciones asociadas al VIH en el paciente pediátrico.

La OMS utiliza también criterios clínicos e inmunológicos. Sus estadios clínicos clasifican en 4 desde asintomático a gravemente sintomático. La clasificación de la OMS incluye además criterios para el diagnóstico presuntivo de infección avanzada por el VIH y de exposición al VIH sobre la base de criterios clínicos, de manera que los profesionales que ejercen en áreas de recursos limitados puedan iniciar TAR antes de que pueda disponerse del diagnóstico de laboratorio definitivo. La posibilidad de categorizar a los pacientes se mantiene una vez iniciada la terapia, de manera que ante una mejoría o empeoramiento las opciones de tratamiento puedan ser reevaluadas. En este caso se notifica el estadio como T1, T2, T3 o T4⁷.

Tabla 1. Clasificación clínica de la infección por VIH

Síntomas Relacionados con el VIH Leves (antes Estadio A)
Niños con ≥ 2 de las siguientes alteraciones, y sin ninguna categoría definitoria de síntomas moderados: <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatías (≥ 0.5 cm en > 2 localizaciones; bilateral) • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Dermatitis • Parotiditis • Infecciones del tracto respiratorio superior recurrentes o persistentes, sinusitis, u otitis media
Síntomas Relacionados con el VIH Moderados (antes Estadio B)
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (Hb<8g/dL [<80 g/L]), neutropenia (leucocitos$<1,000/\mu$L [$<1.0 \times 10^9/L$]), y/o trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^3/\mu$L [$<100 \times 10^9/L$]) persistente ≥ 30 días. • Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (único episodio) • Candidiasis orofaríngea (muguet), persistente (>2 meses) en niños >6 meses • Cardiomiopatía • Infección por Citomegalovirus (CMV), con comienzo antes de 1 mes • Diarrea, recurrente o crónica • Hepatitis • Estomatitis por virus <i>Herpes simplex</i> (VHS) recurrente (>2 episodios en 1 año) • Bronquitis VHS, neumonitis, o esofagitis de comienzo antes de 1 mes • Herpes zoster (herpes) al menos 2 episodios distintos o afectando más de un dermatoma • Leiomiosarcoma • Neumonía intersticial linfoide o complejo hiperplasia pulmonar linfoide • Nefropatía • Nocardiosis • Fiebre persistente (duración >1 mes) • Toxoplasmosis, de comienzo antes de 1 mes • Varicela, diseminada (varicela complicada)
Enfermedades o condiciones definitorias de sida (antes Estadio C o SIDA)
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes

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

^a Solo en niños <6 años.

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

2.2. Evaluación de laboratorio

2.2.1. Pruebas basales

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

- Hemograma completo con morfología eritrocitaria, y estudio de hemoglobinas en pacientes procedentes de áreas endémicas de hemoglobinopatía S.
- Bioquímica: función hepática, función renal, perfil lipídico completo. Parámetros nutricionales: albúmina, proteínas totales, vitamina D3, calcio, fosforo. Bioquímica básica de orina con microalbuminuria.
- Estudio inmunidad: inmunoglobulinas totales (IgG, IgA e IgM), subpoblaciones linfocitarias (ver apartado 2.2.2) y HLAB*5701 (ver apartado 2.2.6).

- Estudios microbiológicos. Además de la carga viral y genotipado, mantoux/IGRA, serología de virus hepatotropos (VHB, VHC, VHA), virus herpes (CMV, VVZ, EBV), toxoplasma, lues y en adolescente realizar cribado de infecciones de transmisión sexual si factores de riesgo.
- Radiografía de tórax.
- Otras pruebas basales dependerán de la situación clínica del paciente, del recuento de linfocitos T CD4+ y de los hallazgos de la exploración clínica. En situaciones de enfermedad avanzada estaría indicado realizar un fondo de ojo. Otras pruebas para considerar incluyen densitometría ósea, ecocardiograma, función pulmonar, RMN cerebral y estudio neuro-psicológico/neurocognitivo basal.

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

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

2.2.2. Linfocitos T CD4+

Al interpretar tanto el recuento como los valores porcentuales de linfocitos T CD4+ en niños sanos hay que tener en cuenta que dichos valores son significativamente mas elevados que los observados en los adultos hasta la edad de 5 años, en la que los niños alcanzan valores de linfocitos T CD4+ similares a los del adulto.

Número de células CD4+ y porcentaje de las mismas en niños sanos en función de la edad⁸

	0-3 meses	3-6 Meses	6-12 meses	1-2 años	2-6 años
^a Linfocitos T CD4+/mm ³	2.600 (1.600-4.000)	2,850 (1,800-4,000)	2,670 (1,400-4,300)	2,160 (1,300-3,400)	1.380 (700-2.200)
^a Porcentaje de linfocitos T CD4+	52 (35-64)	46 (35-56)	46 (31-56)	41 (32-51)	38 (28-47)

^aLos valores entre paréntesis representan entre el 10% y el 90% de las medianas

En los pacientes pediátricos con infección por el VIH, al igual que en los adultos, el recuento y porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye a medida que progresa la infección, y aquellos con bajo recuento o porcentaje de linfocitos T CD4+ tienen peor pronóstico que aquellos con valores más altos⁹⁻¹¹. Actualmente se considera que el número absoluto de linfocitos T CD4+ es la medida de elección, frente al porcentaje, para observar y estimar el riesgo de progresión de la enfermedad y de infecciones oportunistas (IO)^{4,5}. No obstante, en niños en el primer año de vida, tanto el recuento absoluto como el porcentaje de linfocitos T CD4+ no tienen valor predictivo pronóstico para determinar el riesgo de progresión de la infección. A partir de esta edad el valor pronóstico es inferior que en el adulto. El porcentaje de linfocitos T CD4+ se considera una medida alternativa, hasta los 5 años de edad¹¹.

Aunque se recomienda que los niños de todas las edades y adultos reciban TAR independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ y estadio clínico, existen perfiles de riesgo asociados al recuento de linfocitos T CD4+ que determinan tanto el grado de urgencia de la intervención terapéutica como el inicio del TAR y la indicación de instaurar profilaxis para prevenir la aparición de una IO^{4,5,9-13}. Sin embargo es importante tener en cuenta que tanto el recuento absoluto como el porcentaje de linfocitos T CD4+ pueden verse modificados por motivos no relacionados con la infección por el VIH, tales como enfermedades intercurrentes, vacunación, e incluso el ejercicio; todas ellas pueden disminuir de forma transitoria el recuento y/o porcentaje de linfocitos T CD4+⁴.

El recuento y porcentaje de linfocitos T CD4+ debe determinarse cuando el paciente esté clínicamente estable. Todas las decisiones clínicas, especialmente las relacionadas con el TAR, que se basen en el recuento o porcentaje de linfocitos T CD4+, se deben realizar una vez confirmado el cambio que lo justifica^{4,5}, junto con la determinación de una CVP, con un mínimo de 1 semana entre las mediciones^{4,5}. Por otra parte, el cociente CD4/CD8 puede ser un buen marcador en niños y adolescentes para evaluar la inmunoactivación, incluso en aquellos con supresión virológica prolongada^{14,15}.

En la evaluación del paciente con el VIH, es fundamental conocer el recuento y/o porcentaje de linfocitos T CD4+. De hecho la última revisión de los CDC de 2014 clasifica la infección en todos los grupos etarios en estadios 1, 2 y 3 sobre la base del recuento absoluto de linfocitos T CD4+. Los criterios específicos para los diferentes grupos de edad (<1 año; 1-5 años y ≥6 años) quedan reflejados en la tabla adjunta

(Tabla 2). Si se desconoce la cifra de linfocitos T CD4+ se clasifica como estadio desconocido. Si se refieren IO definitivas de estadio 3 (Tabla 1), se clasificará como tal, aunque no se conozcan las cifras de linfocitos T CD4+⁷ o este sea superior al indicado en la tabla.

La clasificación inmunológica de la OMS tiene 4 categorías: ninguna o no significativa, alteración leve, moderada y grave. El sistema de clasificación inmunológica de la OMS se basa en la edad y utiliza el valor porcentual de linfocitos T CD4+ hasta los 5 años de edad⁷.

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

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

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

* En 2014 los CDC revisan la definición de caso de infección por el VIH confirmada, haciéndola aplicable a todos los grupos de edad. ^a El estadio queda determinado por el recuento total de células CD4 con prioridad sobre su valor porcentual. Este último se considera válido solo en el caso de no disponibilidad del primero. Si se ha diagnosticado una enfermedad oportunista definitiva de estadio 3 se considera como tal independientemente del nivel de CD4.

1.- Centers for Diseases Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (rr-12): 1-10.

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

2.2.3. Carga viral plasmática (CVP)

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

La carga viral es el marcador de replicación viral; deberá utilizarse la técnica disponible con mayor sensibilidad y con límite de detección más bajo. Aun así, los ensayos actuales para cuantificar la CVP tienen la limitación que no pueden cuantificar los reservorios latentes del virus, importante para las estrategias de la curación de la infección¹⁶. Asimismo, los ensayos comerciales actuales no detectan la carga viral de VIH-2⁴. A diferencia de la infección en el adulto con infección aguda, la CVP no es útil como marcador de progresión en el primer año de vida

Aunque la muestra adecuada para la carga viral es el plasma, la viremia también se puede cuantificar a partir de pequeños volúmenes (50-100 µl) de muestras de sangre seca ("dried blood spot" o DBS) tras su elución. Ello es especialmente útil en países con infraestructuras limitadas, al facilitar la toma, almacenamiento y transporte de la sangre^{17,18,19}. Se requiere una extracción eficaz de los ácidos nucleicos del DBS para conseguir una buena sensibilidad y especificidad en la cuantificación usando este tipo de muestra²⁰. Las CVP obtenidas utilizando DBS (copias/dot) se deben corregir siempre considerando el hematocrito de cada paciente y el volumen de muestra empleada para informar copias/ml de plasma²¹. Para mejorar esta limitación, recientemente, se ha desarrollado una alternativa con una nueva tecnología (*plasma separation card* o PSC). La recogida y transporte de la muestra en PSC es una buena alternativa al plasma fresco, mejorando la cuantificación de la CVP respecto al DBS y permitiendo un mejor seguimiento de esta en aquellos países con recursos limitados²²⁻²⁵. En muestras con viremia baja en plasma, la CVP en DBS puede estar sobreestimada.

Recientemente, la OMS aprobó la utilización de técnicas *point-of-care* (POC) para cuantificar la CVP en países con recursos e infraestructuras limitadas y ayudar a mejorar la monitorización de la enfermedad por el VIH en niños y adultos, incluso en los menores de 18 meses²⁶. La implementación de este tipo de técnicas ha permitido reducir el tiempo de la obtención del resultado siendo muy útil para el inicio y seguimiento del TAR. Estas técnicas podrían utilizarse en gestantes, ya que al permitir tener un resultado rápido podría ayudar a implementar las medidas de prevención de la transmisión vertical.

Hay diferentes métodos en el mercado para medir la CVP. Los valores de la CVP para una misma muestra pueden estar influenciados por la técnica de cuantificación²⁷ y por la variabilidad genética del virus²⁸. Así, es posible encontrar diferencias, incluso mayores de 1 log₁₀, al medir un mismo espécimen por dos ensayos diferentes, sobre todo con ciertas variantes del VIH^{27,28}. Además, debido a la variabilidad del virus, sólo las diferencias > 0.7 log₁₀ en niños menores de 2 años y > 0.5 log₁₀ en mayores de esta edad, deberían considerarse como cambios en carga viral clínicamente significativos⁴.

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

Se debe asegurar la adherencia al TAR, y repetir la CVP para ayudar al clínico a discriminar entre fallo al tratamiento y la falta de adherencia al mismo^{29,30}.

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

La alta tasa de replicación del VIH favorece la selección de mutaciones en su genoma³¹. Las variantes del VIH resistente han perdido parcial o totalmente la susceptibilidad a uno o varios FAR, seleccionándose si la supresión de la replicación viral por TAR es incompleta por mala adherencia o por niveles insuficientes de los FAR empleados en los regímenes terapéuticos.

No todas las mutaciones de resistencia (MR) en el virus tienen la misma importancia. Para cada FAR existen MR “**primarias o principales**”, que determinan resistencia farmacológica y suelen disminuir la capacidad replicativa (*fitness*) del virus^{31,32} y otras MR “**secundarias**”, que contribuyen a la resistencia en menor medida y mejoran el *fitness* viral cuando están junto con las primarias, estando algunas presentes de manera natural en ciertas variantes del VIH-1^{33,34}. Tanto las MR como los algoritmos para su interpretación se actualizan periódicamente³⁵, siendo el más usado el de la Universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu/>). Recientemente se han publicado guías para los estudios de prevalencia e incidencia de resistencias³⁶.

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante dos tipos de técnicas^{4,37}. Las **genotípicas** detectan cambios específicos en la región codificante de las proteínas virales diana de los FAR: transcriptasa inversa, proteasa, integrasa, **transmembrana**

(Gp41) y proteína de la cápsida P24, y se usan en rutina clínica, al ser más rápidas y accesibles. También permiten caracterizar la variante del VIH. Las **fenotípicas**, más costosas, determinan la concentración del FAR que inhibe el crecimiento del virus en cultivo o por técnicas que emplean virus recombinantes, más rápidas y estandarizadas. Para optimizar el TAR se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias en todo paciente pediátrico con infección por el VIH al diagnóstico^{4,38} y antes de iniciar el TAR si éste se difiere, por la posible transmisión de virus resistentes. También se recomienda en pacientes con fracaso virológico confirmado. Tanto las técnicas genotípicas como las fenotípicas presentan dificultad para detectar variantes resistentes con frecuencias menores del 15-20% en la población viral o con CVP menor de 1.000 copias/mL^{4,37}. Actualmente existen métodos que detectan mutaciones en niveles de hasta 1-2%. La no detección de mutaciones no descartaría su presencia, ya que los virus resistentes minoritarios pueden estar enmascarados y seleccionarse posteriormente por el TAR.

Hay menos estudios de monitorización de resistencias transmitidas³⁹ (MRT en pacientes naïve) y adquiridas⁴⁰ (pacientes pretratados) en cohortes pediátricas que, de adultos y escasas revisiones en niños a nivel mundial⁴¹. La prevalencia global de MRT en la Cohorte de niños y adolescentes con el VIH en Madrid, integrada en la Cohorte Nacional de pacientes pediátricos con infección VIH (CoRISpe), ha aumentado desde un 13.6% hasta un 26% en el último estudio pediátrico disponible^{40,42}. Estas prevalencias son superiores a las publicadas en la Cohorte de adultos de la Red de SIDA (CoRIS) durante el periodo 2007-2017 (7.8%)⁴³. En la cohorte VIH pediátrica de Madrid las infecciones por virus con triple resistencia a IP, ITIAN e ITINN fueron frecuentes entre 2000-2011⁴⁴, pero han disminuido de forma significativa en los últimos años.

En esta misma cohorte, los adolescentes con infección por el VIH en TAR transferidos desde Unidades Pediátricas a Unidades de Adultos presentaron significativamente más MR que los no transferidos (71,8% vs. 44%; $p=0,0009$), principalmente a ITIAN (72,8% vs 31,1%; $p < 0,0001$) e IP (29,1% vs. 12%; $p=0,0262$)⁴⁵ lo que justificaría el refuerzo de la monitorización de resistencias en jóvenes con VIH después de la transición a la consulta de adultos.

Recientemente también se han identificado virus resistentes en 1 de cada 5 nuevos diagnósticos de VIH entre adolescentes en España⁴⁶ con una tasa de MRT (18,4%) similar a la encontrada en adultos en España (17,3%)⁴⁷. Un 6,6% se infectó por virus con la mutación E138A, previamente asociada a resistencia frente a rilpivirina/etravirina, que podría limitar la capacidad de utilizar cabotegravir rilpivirina

como tratamiento de acción prolongada en adolescentes⁴⁶. Además, se confirmó que las resistencias en adolescentes con infección por el VIH por vía sexual se podían transmitir por *clusters* de transmisión⁴⁶. También se han encontrado en nuestro país MR a inhibidores de la integrasa en niños y adolescentes con infección por VIH que recibieron estos fármacos⁴⁸.

Por último, los altos niveles de resistencia a los ARV y la falta de monitorización podrían comprometer el control de la infección por el VIH en la población pediátrica y adolescente con el VIH que reciben TAR en países de recursos limitados^{49,50, 51,52}.

2.2.5. Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales

Una de las estrategias para optimizar la eficacia y seguridad del TAR es la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de los fármacos (MTF)⁵³, que permite mejorar la respuesta virológica⁵⁴ y la adherencia al TAR. Consiste en ajustar las dosis de los FAR según su concentración plasmática dentro de un margen terapéutico previamente definido para la edad, para mejorar su eficacia y/o disminuir toxicidad. Sin embargo, aún no se conocen bien esos rangos para cada FAR en niños y adolescentes, ya que sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas se ven modificadas por los cambios fisiológicos propios de la infancia y adolescencia^{54,55,56,57}. Por ello, los pacientes pediátricos con infección por el VIH tienen un riesgo alto de presentar concentraciones plasmáticas subóptimas de FAR que conducen a fracaso virológico^{58,59}. Los cambios fisiológicos asociados al embarazo, en las mujeres con infección por el VIH en TAR, también pueden afectar a las concentraciones de ARV, pudiendo conllevar un fracaso virológico, e incluso aumentar el riesgo de transmisión vertical⁶⁰. También existe correlación entre la concentración de FAR en plasma y leche materna⁶¹.

No todos los FAR pueden ser monitorizados. Así, la MTF se limita a ITINN, a IP, a antagonistas de CCR5, y a inhibidores de integrasa. No es un buen indicador de la actividad viral de los ITIAN, administrados como profármacos y con determinación compleja, aunque ya se han cuantificado niveles de emtricitabina y tenofovir alafenamida en niños VIH⁶². La MTF es un aspecto importante de la atención del VIH durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre.

Numerosos factores del huésped, incluyendo sexo, edad, peso, grado de hidratación, interacciones medicamentosas, factores genéticos, embarazo e insuficiencia hepática o renal, entre otros, pueden alterar los niveles plasmáticos de

FAR⁶³. La técnica analítica más empleada en rutina clínica para la MTF es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *high performance liquid chromatography*).

2.2.6. Determinación del alelo HLA-B*5701

Antes de iniciar el TAR debe solicitarse, si se prescribe una pauta que incluya ABC, el haplotipo HLA-B*5701^{4,5}. Hasta un 2-8% de pacientes con el VIH de raza blanca tratados con ABC pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (RHS) al fármaco, comprometiendo su eficacia y aumentando el riesgo de complicaciones graves^{64,65}. Diferentes estudios han relacionado esta RHS con la presencia del alelo HLA-B*5701 del complejo mayor de histocompatibilidad humano clase I, B (HLA-B). La frecuencia de dicho alelo es mucho menor en la población africana (inferior al 1%)⁶⁶.

El cribado de HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con ABC puede predecir qué pacientes están en riesgo de desarrollar una RHS y, por tanto, en quiénes se debe evitar su uso⁶⁴⁻⁶⁷. Un resultado negativo del test no debe sustituir el juicio clínico ante la sospecha de hipersensibilidad.

Los portadores del alelo HLA-B*5701 tienen un riesgo aproximado de presentar una RHS al ABC del 50%⁶⁴.

2.2.7. Determinación del tropismo del VIH

El CCR5 y CXCR4 son dos receptores de quimiocinas presentes en células inmunes que son necesarios para la entrada del VIH en la célula. La utilización de uno u otro de estos co-receptores por parte del virus define su tropismo. De esta manera hay virus R5, X4, o mixtos R5X4.

Existe una familia de fármacos que son antagonistas de CCR5 que presentan una actividad anti-VIH específica y potente *in vitro*, habiendo demostrado su eficacia en pacientes con infección por el VIH-1 y tropismo CCR5^{4,68}, pero no se deberían usar en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo X4, y tampoco cuando el tropismo es R5X4. El uso de estos fármacos en esta población podría incrementar el riesgo de fallo virológico y de resistencia a otros fármacos⁶⁹. Por lo tanto, la determinación del tropismo en individuos VIH-1 es necesaria previa al tratamiento con antagonistas de CCR5.

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

el co-receptor CCR5 en pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, se han puesto a punto otros métodos o algoritmos con los que también se define el genotipo/fenotipo del virus^{70,71}, alguno de los cuales podría ser útil para determinar el tropismo en entornos de menores recursos, permitiendo ampliar las opciones terapéuticas^{72,73}. Otros métodos son las técnicas de *next-generation sequencing*, que pueden ser útiles y complementarias para la determinación del tropismo viral⁷⁴⁻⁷⁶.

2.3. Control y seguimiento

Tanto los pacientes en tratamiento como aquellos que no lo han iniciado requieren de un adecuado seguimiento, con el fin de identificar los problemas médicos que presenten (tolerancia, adherencia, toxicidad) y evitar la progresión de la enfermedad (control linfocitos T CD4+ y CVP). Los pacientes serán inmunizados, siguiendo las recomendaciones establecidas para pacientes pediátricos infectados por el VIH⁷⁷.

La mayoría de los expertos recomiendan un primer control clínico entre 1 y 2 semanas y otro clínico-analítico entre las 2 y 4 semanas desde el inicio del TAR. Deben evaluarse los resultados de acuerdo con la pauta recibida. El descenso de la carga viral tras el inicio de TAR puede ser más lento en niños con CVP más elevadas, pero generalmente a las 4-8 semanas el descenso de ésta suele ser significativo.

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

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

Requieren una especial atención los adolescentes tras los años posteriores a su transición de unidades pediátricas a unidades de adultos, ya que se ha descrito en Reino Unido que hasta un 8% de los niños que adquirieron el VIH de forma perinatal experimentarían una enfermedad definitiva de sida o fallecerían durante una mediana de seguimiento de 3 años tras su transición⁷⁸.

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

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

Tabla 3. Evaluación inicial y seguimiento del paciente pediátrico con infección VIH

Evaluación inicial	Inicio de TAR	Seguimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Hª clínica¹ • Exploración²: <ul style="list-style-type: none"> • Peso, talla, PC • IMC • Desarrollo puberal • Por sistemas y aparatos • Laboratorio³: <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Carga viral • CD4, CD8 • Creatinina, Urea • ALT, AST, GGT • Lípidos • Estudio de resistencias • HLA-B*5701 • Estadio CDC⁴ • Otras⁵ <ul style="list-style-type: none"> • PPD/IGRAs 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración⁶ • Laboratorio⁷ • Estadio clínico CDC • Ajustar pauta TAR al paciente (edad, peso, características) • Información en relación adherencia • Información potenciales efectos secundarios • Seguimiento telefónico primeros días (dudas, problemas) • Control clínico-laboratorio en 2-4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Programar en función de paciente y situación⁸ • Historia clínica y exploración⁹ <ul style="list-style-type: none"> - Laboratorio. Monitorizar eficacia y toxicidad:¹⁰ - Hemograma - CD4, CD8 - Bioquímica - Carga viral • Densitometría ósea¹¹ • Estadio clínico CDC • Control ADHERENCIA • Preguntar por estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación neurocognitiva • Adolescentes: <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación emocional - Tóxicos - Ginecología - Planificación del futuro

<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía tórax • Fondo de ojo • Ecocardiograma 		
---	--	--

¹Historia clínica: Antecedentes familiares: Origen geográfico, infección VIH padres, otras coinfecciones maternas. Gestación: TAR durante el embarazo, tipo parto. **Antecedentes personales:** Nacimiento: edad gestacional, peso, longitud, perímetro craneal (PC), patología perinatal, exposición a antirretrovirales. Lactancia materna. Vacunas. Desarrollo neurológico. Patología asociada o no al VIH. TAR, inicio y pautas. Estudio de resistencia, si los hubiera. **²Examen clínico.** Registrar peso, talla, PC en < 3 años, en tablas para edad y sexo, IMC, maduración sexual o estadio puberal Tanner. Exploración por aparatos: adenopatías, muguet, caries, otorrea, eccema, hipertrofia parotídea, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones piel, soplos, exploración respiratoria, exploración neurológica (descartar encefalopatía asociada al VIH), etc. **³Control laboratorio:** hemograma, bioquímica con función hepática y renal, perfil lipídico. Carga viral, estudio de resistencias (antes de iniciar TAR o en paciente en TAR y fracaso), recuento y porcentaje de linfocitos T CD4+ y bioquímica de orina. Se realizará estudio de otras infecciones de transmisión vertical o postnatal (virus hepatitis B, virus hepatitis C, toxoplasma, CMV, sífilis). ⁴ Tras historiar al paciente, explorarlo y disponer de los linfocitos T CD4+, podremos precisar su Estadio Clínico (Tabla 1 y 2). **⁵Otras pruebas o exploraciones** a considerar según historia clínica epidemiológica, edad, exploración y situación inmunológica son: cribado de la TB (Mantoux y/o IGRA), Rx tórax (si clínica respiratoria, inmunodepresión o procedentes de áreas endémicas de TB), el cribado de ITS, ecocardiografía, fondo de ojo, RMN cerebral, etc. ⁶La historia clínica y exploración registrarán los acontecimientos valorables desde la última visita. Confirmaremos peso, talla y estadio maduración sexual. ⁷El control de laboratorio será idéntico que el control inicial, obviando el estudio de coinfecciones, IGRAs, y del estudio de resistencias si es reciente. Si se deberá analizar la presencia del alelo HLB*5701 antes de iniciar tratamiento con ABC y en caso de pacientes multitratados correceptor CCR5. ⁸Tras inicio del TAR es necesario realizar un control clínico y de adherencia a la 1-2 semanas, y clínico y analítico a las 2-4 semanas para evaluar tolerancia, efectos secundarios, monitorizar la adherencia y respuesta inicial. Posteriormente se realizará cada 3-4 meses un control clínico observando los parámetros de crecimiento, estado nutricional y desarrollo psicomotor y estadio puberal. Se valorará también la tolerabilidad, los posibles efectos secundarios, la respuesta y la adherencia al TAR. En pacientes con control de la CV y clínicamente estables durante más de 12-24 meses, los controles pueden realizarse cada 6 meses. En adolescentes se interrogará además sobre prácticas sexuales y hábitos tóxicos, realizándose un cribado de ITS una vez al año o si sospecha clínica. **Los niños sin TAR deben realizar controles clínicos y analíticos cada 3 meses.** ⁹ El examen clínico debe evaluar siempre el peso, talla (SC e IMC) y estadio maduración sexual, con el fin de ajustar las dosis de los antirretrovirales. Deberá descartarse patología concomitante. ¹⁰El laboratorio debe incluir marcadores de toxicidad en función del TAR del paciente. Si TAR con IP/r monitorizar lípidos, glucosa. Si TDF metabolismo ósea y renal. ¹¹Densitometría ósea en pacientes en TAR con TDF y niños con inmunodepresión o encefalopatía asociada al VIH.

Referencias

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

- 2.- Sánchez JM, Ramos Amador JT, Fernández de Miguel S, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 863-7.
- 3.- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2233-44.
- 4.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Actualización Diciembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Diciembre 2024.
- 5.- Foster C, Bamford A, Turkova A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Med*. 2017; 18: 133-34.
- 6.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection-- United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014; 63:1.
- 7.- World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2007. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/43699>. Acceso Mayo 2024.
- 8.- Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Nov; 112(5):973-80.
- 9.- Lewis J, Walker AS, De Rossi A et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HI-infected children: effects on long term T –cell reconstitution. *J Infect Dis* 2012; 205: 548-556.
- 10.- Boyd K, Dunn DT, Castro H, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. *AIDS* 2010; 24: 1213-7
- 11.- HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS* 2006; 20:1289-94.
- 12.- Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.
- 13.- Aguilera-Alonso D, Sainz T, Jimenez de Ory S, et al. Clinical, Immunological, and Virological Outcomes Among Youths With Perinatal HIV After Transition to Adult Units in Spain From 1997 to 2016. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021 Feb 1;86(2):240-247.
- 14.- Sainz T, Serrano-Villar S, Diaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS*. 2013;27(9):1513-6.
- 15.- Guillén S, Prieto L, Jimenez de Ory S, et al. Prognostic factors of lower CD4/CD8 ratio in long term viral suppression HIV infected children. *Plos One*. 2019 Aug 5;14(8): e0220552.
- 16.- Malisa J, Manak M, Michelo C, Imami N, Kibirige CN. Use of laboratory-developed assays in global HIV-1 treatment-monitoring and research. *Sci Rep*. 2023 Mar 20;13(1):4578.
- 17.- De Mulder M, Holguín A. Dried blood spots for monitoring HIV infection in Public Health Programs in developing countries. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2013; 31: 100-7.
- 18.- Chandane TM, Vaidyanathan A, Mukherjee A, et al. Revolutionizing HIV-1 Viral Load Monitoring in India: The Potential of Dried Blood Spot Analysis for Expanding Access and Improving Care. *Healthcare (Basel)* 2024 Feb 6;12(4):413.

- 19.- Kamble S, Shidhaye P, Mukherjee A, et al. A protocol for feasibility of plasma based GeneXpert platform and Dried Blood Spot (DBS) based Abbott platform for HIV-1 viral load testing among the people living with HIV attending ART centers in India. *PLoS One*. 2023 May 18;18(5): e0285942.
- 20.- Guichet E, Serrano L, Laurent C, et al. Comparasion of different nucleic preparation methods to improve specific HIV-1 RNA isolation for viral load testing on dried blood spots. *J Virol Methods*. 2018; 251: 75-9.
- 21.- Álvarez P, Rodríguez C, Martín L, et al. HIV-1 RNA quantification from dried blood spots and plasma using the Siemens VERSANT® HIV-1 RNA 1.0 Assay (kPCR). *Journal of Virology & Antiviral Research*. 2014;3:2.
- 22.- Vubil A, Zicai AF, Siteo N, et al. Accurate HIV viral load measurement in primary health care settings using the cobas plasma separation card. *PLoS One*. 2020 May 6;15(5): e0232122.
- 23.- Carmona S, Seiverth B, Magubane D, et al. Separation of Plasma from Whole Blood by Use of the cobas Plasma Separation Card: a Compelling Alternative to Dried Blood Spots for Quantification of HIV-1 Viral Load. *J Clin Microbiol*. 2019 Mar 28;57(4): e01336-18.
- 24.- Hans L, Marins EG, Simon CO, et al. Classification of HIV-1 virological treatment failure using the Roche cobas plasma separation card on cobas 8800 compared to dried blood spots on Abbott RealTime HIV-1. *J Clin Virol*. 2021 Apr 23; 140: 104839.
- 25.-Chimoyi L, Hans L, Oladimeji M, et al. Assessment of the performance of the plasma separation card for HIV-1 viral load monitoring in South Africa. *J Clin Microbiol*. 2024 Apr 10;62(4): e0164923.
- 26.- World Health Organization. (2021). Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>. Consultado en Septiembre 2021
- 27.- Holguín A, López M, Molinero M, et al. Performance of three commercial viral load assays, Versant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA bDNA v3.0, Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1, and NucliSens HIV-1 EasyQ v1.2, testing HIV-1 non-B subtypes and recombinant variants. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2918-23.
- 28.- Alvarez P, Martín L, Prieto L, et al. HIV-1 variability and viral load technique could lead to false positive HIV-1 detection and to erroneous viral quantification in infected specimens. *J Infect*. 2015; 71: 368-76.
- 29.- Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013; 8: e55747.
- 30.- Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1340-3.
- 31.- Hu Z, Kuritzkes DR. Altered viral fitness and drug susceptibility in HIV-1 carrying mutations that confer resistance to nonnucleoside reverse transcriptase and integrase strand transfer inhibitors. *J Virol*. 2014; 88: 9268-76.
- 32.- Hsieh SM, Pan SC, Chang SY, et al. Differential impact of resistance-associated mutations to protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on HIV-1 replication capacity. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29:1117-22.
- 33.- Martínez-Cajas JL, Pant-Pai N, Klein MB, et al. Role of genetic diversity amongst HIV-1 non-B subtypes in drug resistance: a systematic review of virologic and biochemical evidence. *AIDS Rev* 2008; 10: 212-23.
- 34.- Troyano-Hernández P, Reinoso R, Holguín A. Genetic diversity and low therapeutic impact of variant-specific markers in HIV-1 Pol proteins. *Front Microbiol*. 2022;13: 866705.
- 35.- Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2019;27(3):111-121.

- 36.- Mbuagbaw L, Garcia C, Brenner B, et al. Checklist for studies of HIV drug resistance prevalence or incidence: rationale and recommended use. *Lancet HIV* 2023;10(10): e684-e689.
- 37.- Günthard HF, Calvez V, Paredes R, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2019; 68:177-187.
- 38.- WHO Generic Protocol for surveillance of initial drug-resistant HIV-1 among children <18 months of age newly diagnosed with HIV. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/75202>. Acceso Mayo 2024.
- 39.- Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Therapy* 2008; 12: 25-36.
- 40.- Rojas Sánchez P, Domínguez S, Jiménez De Ory S, et al. Trends in Drug Resistance Prevalence, HIV-1 Variants and Clinical Status in HIV-1-infected Pediatric Population in Madrid: 1993 to 2015 Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37: e48-e57.
- 41.- Rojas Sanchez P, Holguín A. Drug resistance in HIV-1 infected pediatric population worldwide: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2032-42.
- 42.- de Mulder M, Yebra G, Navas A, et al. Trends in drug resistance prevalence in HIV-1-infected children in Madrid: 1993 to 2010 analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: e213-21.
- 43.- Álvarez M, Fernández-Caballero JA, Pérez AB, et al. Decline in clinically relevant resistance to first line ARV regimens in Spain. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2018; Abstract 528.
- 44.- Rojas Sánchez P, de Mulder M, Fernandez-Cooke E, et al. Clinical and virologic follow-up in perinatally HIV-1-infected children and adolescents in Madrid with triple-class antiretroviral drug-resistant viruses. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 605.e1-9.
- 45.- Beltrán-Pavez C, Gutiérrez-López M, Rubio-Garrido M, et al. Virological outcome among HIV infected patients transferred from pediatric care to adult units in Madrid, Spain (1997-2017). *Sci Rep*. 2020;10(1):16891.
- 46.- Epalza C, Valadés-Alcaraz A, González-Alba JM, et al. Transmitted Drug Resistance and HIV Diversity Among Adolescents Newly Diagnosed With HIV in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(1):40-8.
- 47.- Guerrero-Beltrán C, Martínez-Sanz J, Álvarez M, et al; CoRIS. The algorithm used for the interpretation of doravirine transmitted drug resistance strongly influences clinical practice and guideline recommendations. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75:1294–300.
- 48.- Torres-Fernandez D, Jiménez de Ory S, Fortuny C, et al. Integrase inhibitors in children and adolescents: clinical use and resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2784-92.
- 49.- Rubio-Garrido M, Reina G, Ndarabu A, et al. High drug resistance levels could compromise the control of HIV infection in paediatric and adolescent population in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *PLoS One*. 2021;16(4): e0248835.
- 50.- Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D, et al. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *J Infect Dis*. 2013;207 Suppl 2(Suppl 2):S85-92.
- 51.- Nuttall J, Pillay V. Antiretroviral Resistance Patterns in Children with HIV Infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(2):7.
- 52.- Koay WLA, Kose-Otieno J, Rakhmanina N. HIV Drug Resistance in Children and Adolescents: Always a Challenge? *Curr Epidemiol Rep*. 2021;8(3):97-107.
- 53.- Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit*. 2011; 33: 265-74.

- 54.- Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50: 143-89.
- 55.- Nso-Roca AP, Larru B, Bellón JM, et al. Plasma antiretroviral levels in children with human immunodeficiency virus infection. Influence of sex and age. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28: 278-83.
- 56.- L'homme R, Warris A, Gibb D, et al. Children with HIV are not small adults: what is different in pharmacology? *Curr Opin HIV AIDS*. 2007; 2: 405-9.
- 57.- Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19: 262–76.
- 58.- Gopalan BP, Mehta K, D'souza RR, et al. Sub-therapeutic nevirapine concentration during antiretroviral treatment initiation among children living with HIV: Implications for therapeutic drug monitoring. *PLoS One* 2017;12: e0183080.
- 59.- Aupibul L, Teerananchai S, Prasitsuebsai W, et al. [Therapeutic Drug Monitoring of Lopinavir in HIV-Infected Children on Second-Line Antiretroviral Therapy in Asia](#). *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):791-5.
- 60.- O'Kelly B, Murtagh R, Lambert JS. Therapeutic Drug Monitoring of HIV Antiretroviral Drugs in Pregnancy: A Narrative Review. *Ther Drug Monit*. 2020 Apr;42(2):229-244.
- 61.- Davis NL, Corbett A, Kaullen J, et al. Antiretroviral Drug Concentrations in Breastmilk, Maternal HIV Viral Load, and HIV Transmission to the Infant: Results From the BAN Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;80(4):467-473.
- 62.- Natukunda E, Gaur AH, Kosalaraksa P, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017; 1: 27-34.
- 63.- Khan MA, Gupta KK, Singh SK. A Review on Pharmacokinetics Properties of Antiretroviral Drugs to Treat HIV-1 Infections. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2021;17(7):850-64.
- 64.- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- 65.- Jes J, Dahourou DL, Renaud F, et al. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Feb;3(2): e64-75.
- 66.- Nahirya-Ntege P, Musiime V, Naidoo B, et al. ARROW Trial Team. Low incidence of abacavir hypersensitivity reaction among African children initiating antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jun;30(6):535-7.
- 67.- Stainsby CM, Perger TM, Vannappagari V, et al. Abacavir Hypersensitivity Reaction Reporting Rates During a Decade of HLA-B*5701 Screening as a Risk-Mitigation Measure. *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):40-54.
- 68.- Poveda E, Alcamí J, Paredes R, et al. Genotypic determination of HIV tropism - clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev* 2010; 12: 135-48.
- 69.- Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, et al. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 11, 1 December 2021, Pages e3572–e3605.
- 70.- Briz V, García D, Méndez-Lagares G, et al. High prevalence of X4/DM-tropic variants in children and adolescents infected with HIV-1 by vertical transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:1048-52.
- 71.- Edwards S, Stucki H, Bader J, et al. A diagnostic HIV-1 tropism system based on sequence relatedness. *J Clin Microbiol*. 2015; 53:597-610.

72.- Ko D, McLaughlin S, Deng W, et al. Development and Validation of a Genotypic Assay to Quantify CXCR4- and CCR5-Tropic Human Immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1) Populations and a Comparison to Trofile®. *Viruses*. 2024 Mar 27;16(4):510.

73.- Yadav S, Senapati S, Desai D, et al. Portable and sensitive Ag nanorods based SERS platform for rapid HIV-1 detection and tropism determination. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2021 Feb; 198: 111477. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111477. Epub 2020 Nov 19.

74.- Fokam J, Bellocchi MC, Armenia D, et al. Next-generation sequencing provides an added value in determining drug resistance and viral tropism in Cameroonian HIV-1 vertically infected children. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13): e0176.

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

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

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

78.- Asad H, Collins IJ, Goodall RL et al. Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee, the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study Steering Committee. Mortality and AIDS-defining events among young people following transition from paediatric to adult HIV care in the UK. *HIV Med*. 2021; 22(8):631-640.

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO

Recomendaciones
<p>¿Cuándo iniciar tratamiento antirretroviral?</p> <ul style="list-style-type: none">• Se recomienda la indicación del tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes pediátricos con infección por el VIH, independientemente de la edad, situación clínica e inmunológica. (A-I)• El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, tras el diagnóstico, y ello es de especial importancia en los lactantes < 1 año. No obstante, los pacientes con meningitis criptocócica, meningitis tuberculosa o enfermedad diseminada por <i>Mycobacterium avium</i>, el TAR deberá posponerse, con el fin de evitar síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)• La indicación de inicio del TAR requiere preparar al paciente y a sus cuidadores, proporcionándoles información sobre los objetivos del tratamiento y la importancia de la adherencia, ofreciéndoles soporte para mantenerla. (A-III)• En los niños mayores, con una buena situación clínica e inmunológica, que no inicien TAR, es necesaria una estrecha monitorización clínica e inmuno-virológica al menos

cada 3-4 meses. El inicio del TAR debe ofrecerse en cada control ya que el TAR por sus beneficios es la recomendación universal independientemente de la situación clínica e inmunológica del paciente. **(A-III)**

¿Qué combinación de TAR debe utilizarse?

- El TAR de elección de inicio consiste en una combinación de tres fármacos, que incluyen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótido (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI). Como pauta alternativa, en circunstancias especiales se puede valorar la utilización de dos ITIAN y un inhibidor de proteasa potenciado (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN). **(A-I)**
- La selección de un régimen antirretroviral inicial para el tratamiento de la infección por VIH en lactantes y niños debe individualizarse en función de factores que incluyen: características del paciente (edad, peso, capacidad para tragar comprimidos), características del régimen (eficacia, seguridad, tolerabilidad, disponibilidad), consideraciones clínicas (coinfecciones, otras patologías: insuficiencia renal o hepática, posibles interacciones con otros fármacos) y prácticas (número de tomas, número de comprimidos y su tamaño, requerimientos dietéticos para su absorción), preferencias del paciente y la familia (importante su implicación, si puede escogerse entre regímenes equivalentes), y los resultados de las pruebas de resistencia al VIH. **(A-III)**

Recomendaciones de TAR de inicio ver Tabla 4

3.1. Uso racional del tratamiento antirretroviral en niños

El tratamiento antirretroviral ha cambiado la historia natural de la infección por el VIH en pacientes pediátricos^{1,2}. El TAR precoz ha demostrado preservar la función inmunológica, disminuir los reservorios del virus, prevenir la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad³⁻¹².

La replicación viral mantenida se asocia con una inflamación persistente y con el potencial desarrollo de enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas y malignas. En adultos, el control precoz de la replicación viral contribuiría a evitar el desarrollo de estas complicaciones¹³. Dos estudios pediátricos recientes, muestran que el tratamiento antirretroviral precoz y la supresión viral mantenida disminuiría el riesgo de aterosclerosis en los niños con infección por VIH igualándolo al resto de los pacientes pediátricos¹⁴⁻¹⁵

Las consideraciones anteriores, junto a la disponibilidad de nuevos fármacos antirretrovirales con formulaciones pediátricas y con mejor perfil de tolerancia y seguridad, ha llevado a modificaciones de las recomendaciones internacionales de inicio de tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes indicándose actualmente el TAR de forma universal¹⁶⁻¹⁸.

Antes del inicio de TAR deben considerarse diferentes aspectos para conseguir mayor eficacia y minimizar el riesgo de toxicidad, fracaso y resistencias secundarias. La valoración del ámbito familiar (cultural, racial, social, económico) y la implicación de los padres, cuidadores y del propio paciente, en el tratamiento son fundamentales para asegurar el éxito. Ha de confirmarse la motivación y la accesibilidad al sistema sanitario, de la familia y del propio paciente, asegurándose que entienden perfectamente las implicaciones que tiene el adecuado cumplimiento del tratamiento para el futuro de la vida del niño. En los pacientes pediátricos, además han de incluirse, en la valoración inicial, el desarrollo psicomotor, pondero-estatural y nutricional, la etapa del desarrollo puberal, el estilo de vida y las posibles comorbilidades.

3.2. ¿Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral?

Actualmente, se recomienda el tratamiento precoz y universal en todos los niños y adolescentes con infección por el VIH¹⁶⁻¹⁸.

Se recomienda el inicio inmediato de TAR en los menores de un año, independientemente de su situación inmuno-viológica, dado que el inicio precoz disminuye la mortalidad y la progresión de la enfermedad, mejora el desarrollo psicomotor y el control virológico^{3,5,12,19-21}. Es por ello fundamental identificar y confirmar el diagnóstico, en los primeros días de vida, de los neonatos expuestos al VIH-VIH, con riesgo elevado de infección (hijos de madres gestantes infectadas por VIH durante la gestación, con cargas virales elevadas, sin TAR o con TAR, pero sin control de la replicación viral) con el fin de iniciar el tratamiento¹⁶⁻¹⁸.

En los niños mayores de 1 año, también se ha observado un mejor crecimiento, una mayor y más duradera reconstitución inmune y una disminución de la mortalidad cuanto menor es la edad de inicio del tratamiento^{6,22-24}. Además, posponer el inicio de TAR, retrasa el desarrollo puberal y la menarquia, independientemente de la supresión inmunológica²⁵.

Tanto las Guías de la OMS, las guías PENTA y las americanas de TAR en pacientes pediátricos, recomiendan iniciar el TAR lo antes posible tras el diagnóstico de la infección, sin distinguir grupos de edad, ni situación clínica o inmunológica. Sólo en los niños/adolescentes con infecciones oportunistas (meningitis por criptococo, enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium tuberculosis*) por el riesgo de síndrome de reconstitución inmune, se valorará el momento óptimo de inicio de TAR en relación con el momento de inicio de tratamiento de la IO (ver capítulo correspondiente)¹⁶⁻¹⁸. Una revisión retrospectiva reciente de niños y adolescentes con infección VIH y tuberculosis pulmonar, mostró que no hubo diferencia de mortalidad si el TAR se inició <2 semanas (n = 266) versus 2 semanas a 2 meses (n = 398) después de comenzar el tratamiento antituberculoso²⁶. Actualmente se recomienda iniciar el TAR tras 2 semanas de tratamiento antituberculoso.

Se consideran como excepción los pacientes que mantienen carga viral indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación de tratamiento

En los niños mayores, con una buena situación clínica e inmunológica, en los que el TAR se demore porque el paciente o sus cuidadores no se encuentren preparados para comenzar, se recomienda una monitorización clínica e inmunoviroológica frecuente, al menos cada 3-4 meses¹⁷. En los pacientes en los que se pospone el inicio, se deberá trabajar las posibles barreras en cada visita e iniciar el tratamiento si la CVP aumenta, el recuento o porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye (estadio 2 o 3 del CDC, **Tabla 2**), el paciente presenta nuevas manifestaciones clínicas asociadas al VIH-1 (**Tabla 1**), si puede garantizarse el cumplimiento del TAR por parte de la familia y/o cuidadores del paciente.

En los adolescentes, la recomendación se extrapola de los estudios en adultos, y se indica que el TAR debe iniciarse en todos los pacientes. De manera urgente en los pacientes sexualmente activos o en situación de planificación de embarazo para evitar la transmisión de la infección perinatal o a sus parejas^{17, 27}.

En todos los casos, el inicio del TAR debe acompañarse de una discusión detenida con los cuidadores (y con los niños/adolescentes, según corresponda) sobre la adherencia al régimen, para anticipar y resolver cualquier barrera que pueda repercutir en el cumplimiento. La adherencia al TAR es fundamental para conseguir la supresión viral a largo plazo y evitar el desarrollo de resistencias. Debe elegirse la

presentación más cómoda, para el niño y los padres, que deben conocer bien la dosificación, horarios y posibles efectos adversos. Los pacientes con edad suficiente para entenderlo deben ser conscientes de por qué toman tratamiento y conocer total o parcialmente su diagnóstico según la edad y grado de madurez y responsabilizarse dentro de lo razonable en la toma de la medicación. En los adolescentes es especialmente importante elegir un régimen simplificado y con buena tolerabilidad para optimizar la adherencia ¹⁷.

Durante las primeras semanas tras el inicio del TAR se debe asegurar un seguimiento estrecho para comprobar la adherencia y detectar posibles efectos adversos. En el primer año de vida, al menos en los primeros 6 meses, la monitorización clínica debería ser mensual para asegurar que la dosis y la administración de los fármacos son correctas. La vigilancia del cumplimiento terapéutico debe realizarse en todas las visitas, especialmente en la adolescencia, dado que puede ser subóptima ^{17,27-29}.

Referencias

- 1.- Flynn PM, Abrams EJ. Growing up with perinatal HIV. *AIDS*. 2019; 33:597-603.
- 2.- Barlow-Mosha L, Musiime V, Davies MA, et al. Universal antiretroviral therapy for HIV-infected children: a review of the benefits and risks to consider during implementation. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):21552. doi:10.7448/IAS.20.1.21552.
- 3.- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359:2233-44.
- 4.- Rosen JG, Muraleetharan O, Walker A, et al. Pediatric Antiretroviral Therapy Coverage and AIDS Deaths in the "Treat All" Era. *Pediatrics*. 2023;151(6):e2022059013. doi:10.1542/peds.2022-059013.
- 5.- Iyun V, Technau KG, Eley B, et al. Earlier Antiretroviral Therapy Initiation and Decreasing Mortality Among HIV-infected Infants Initiating Antiretroviral Therapy Within 3 Months of Age in South Africa, 2006-2017. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(2):127-133.
- 6.- Simms V, Rylance S, Bandason T, et al. CD4+ cell count recovery following initiation of HIV antiretroviral therapy in older childhood and adolescence. *AIDS* 2018; 32:1977-1982.
- 7.- Rinaldi S, Pallikkuth S, Cameron M, et al. Impact of Early Antiretroviral Therapy Initiation on HIV-Specific CD4 and CD8 T Cell Function in Perinatally Infected Children. *J Immunol*. 2020; 204:540-549.
- 8.- Persaud D, Patel K, Karalius B, et al. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1138-46.
- 9.- Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and Highly Suppressive Antiretroviral Therapy Are Main Factors Associated With Low Viral Reservoir in European Perinatally HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 79:269-276.
- 10.- Foster C, Domínguez-Rodríguez S, Tagarro A, et al. The CARMA Study: Early Infant Antiretroviral Therapy-Timing Impacts on Total HIV-1 DNA Quantitation 12 Years Later. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021; 10: 295-301.

- 11.- European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) and Early treated Perinatally HIV-infected Individuals: Improving Children's Actual Life with Novel Immunotherapeutic Strategies (EPIICAL) study groups. Predictors of faster virological suppression in early treated infants with perinatal HIV from Europe and Thailand. *AIDS*. 2019; 33:1155-1165.
- 12.- Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009; 23: 597-604.
- 13.- Lundgren JD, Borges AH, Neaton JD. Serious Non-AIDS Conditions in HIV: Benefit of Early ART. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018; 15:162-171.
- 14.- Dobe IS, Mocumbi AO, Majid N, et al. Earlier antiretroviral initiation is independently associated with better arterial stiffness in children living with perinatally acquired HIV with sustained viral suppression in Mozambique. *South Afr J HIV Med*. 2021;22(1):1282.
- 15.- Davies C, Vaida F, Otjombe K, et al. Pulse wave velocity in early treated children living with perinatal HIV infection is similar to uninfected children. *AIDS*. 2023;37(7):1115-1123.
- 16.- World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2021.
- 17.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Actualización Diciembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Diciembre 2024.
- 18.- PENTA Guidelines 2023. EACS Guidelines version 12.0-October 2023.
- 19.- Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*. 2012;26(13):1685-90.
- 20.- Laughton B, Naidoo S, Dobbels EFMT, et al. Neurodevelopment at 11 months after starting antiretroviral therapy within 3 weeks of life. *South Afr J HIV Med*. 2019;20(1):1008.
- 21.- Shiao S, Strehlau R, Technau KG, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS*. 2017; 31:355-364.
- 22.- Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):453-465.
- 23.- Traisathit P, Urien S, Le Coeur S, et al. Impact of antiretroviral treatment on height evolution of HIV infected children. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):287. doi:10.1186/s12887-019-1663-8
- 24.- Mwambenu B, Ramoloko V, Laubscher R, et al. Growth and the pubertal growth spurt in South African adolescents living with perinatally-acquired HIV infection. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262816.
- 25.- Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015; 29: 609-618.
- 26.- Kay A, Mendez-Reyes J, Devezin T, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation in Children and Adolescents with Human Immunodeficiency Virus-Associated Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):10-17.
- 27.- Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2023. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/06/Guia_TAR_V12.pdf. Acceso mayo 2024.
- 28.- Kacanek D, Huo Y, Malee K, et al. Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Nonadherence and unsuppressed viral load across adolescence among US youth with perinatally acquired HIV. *AIDS*. 2019; 33:1923-1934.

29.-Foster C, Ayers S, Fidler S. Antiretroviral adherence for adolescents growing up with HIV: understanding real life, drug delivery and forgiveness. *Ther Adv Infect Dis.* 2020; 7: 2049936120920177.

3.3. Qué combinación de TAR debe utilizarse

El TAR de inicio de elección en niños con infección por el VIH consiste en una combinación de tres fármacos, que incluyen dos Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI) (**Tabla 4**).

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

En el momento actual tanto las guías de la OMS, como las guías americanas y las guías PENTA establecen como tratamiento de elección de primera línea en el niño los tratamientos con INI. En el menor de 4 semanas, RAL sería el INI de elección (RAL en su formulación en gránulos se deberá solicitar como medicación extranjera, ver Anexo) y en el mayor de 4 semanas DTG.. **En niños mayores de 2 años y > 14 kg de peso podrán utilizarse los nuevos comprimidos a dosis fija pediátricos que incluyen bictegravir/TAF/FTC (que también podrá obtenerse si se solicita como medicación extranjera, ver Anexo)¹¹.**

Los IPs potenciados siguen siendo una alternativa robusta por su alta barrera genética, por la eficacia demostrada y por su amplia experiencia en niños. Sin embargo, tienen mayor toxicidad metabólica e interacciones con otros medicamentos^{12,13}. Además las formulaciones de los IPs en niños no son las más adecuadas. Por otra parte, los ITINN, presentan más facilidad de administración, mejor perfil lipídico, buena penetración en sistema nervioso central, sin embargo, tienen una baja barrera genética,

por lo que no es un tratamiento recomendado de elección excepto en situaciones muy especiales.

3.3.1. Inhibidor de la transcriptasa inversa: ITIAN

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

ZDV, existe amplia experiencia y buenos datos de su farmacocinética en prematuros, neonatos y niños de todas las edades, no en vano fue el primer FAR comercializado. Se ha demostrado que la ZDV es segura y eficaz como parte de los regímenes de TAR; sin embargo, la toxicidad hematológica (anemia, neutropenia y/o trombocitopenia) puede limitar su indicación en algunos niños. Por otro lado, a diferencia de otros ITIANs se requiere una dosificación dos veces al día para todas las edades.

El **3TC** y el **FTC (emtricitabina)** se consideran intercambiables como parte de los regímenes de TAR; ambos son bien tolerados y se asocian con pocos efectos adversos. El 3TC dispone de dosis para neonatos y prematuros. El FTC puede sustituir al 3TC como un componente de una combinación de 2ITIANs. Tanto el 3TC como el FTC seleccionan la mutación de resistencia M184V, que se asocia con una resistencia de alto nivel a ambos fármacos, una disminución modesta de la susceptibilidad a ABC y una susceptibilidad mejorada a ZDV y TDF como resultado de una posible disminución del *fitness* viral.

Abacavir, tiene aprobada su indicación en mayores de 3 meses, sin embargo, se dispone de buenos datos de farmacocinética por debajo de esta edad e incluso en neonatos (IMPAACT P1106)²⁰.

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), es un fármaco eficaz y bien tolerado, sin embargo, su uso puede asociarse a una reducción de la densidad mineral ósea, que aun cuando reversible al retirar el fármaco es especialmente preocupante en pacientes en crecimiento. TDF se asocia también a una disminución del filtrado glomerular, el efecto es generalmente pequeño y la toxicidad glomerular grave es rara. Pero a largo plazo el uso de TDF, puede producir toxicidad renal a nivel del túbulo proximal. Previo al inicio de una pauta de TAR con TDF, debe evaluarse la función renal y considerar si los beneficios de usar TDF superan los riesgos potenciales. La combinación de TDF con atazanavir (ATV)/r, darunavir (DRV)/r o lopinavir (LPV)/r aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir y el riesgo de toxicidad asociada a TDF.

Tenofovir alafenamida (TAF) solo está disponible en comprimidos de dosis fijas que combinan TAF con FTC, con dosis de FTC 200 mg/TAF 25 mg y FTC 200 mg/TAF 10 mg indicado cuando se asocia a un inhibidor de la proteasa potenciado (con ritonavir: LOP, DRV o ATZ o con cobicistat: DRV o ATZ). Existe un comprimido de FTC 120 mg/TAF 15 mg con indicación pediátrica en niños de edad igual o superior a 2 años y peso ≥ 14 kg, pero no está comercializado en nuestro país, y tendría su indicación hasta peso <25 kg, a partir de un peso ≥ 25 Kg se utilizarán las presentaciones disponibles e indicadas para adultos y adolescentes de edad ≥ 12 años y peso, >25 o 35 Kg en función de la asociación con otros FAR. La ventaja de TAF frente TDF es que el fármaco activo alcanza concentraciones intracelulares más altas y concentraciones plasmáticas más bajas, que son las asociadas a la toxicidad ósea y renal. Tiene No se recomienda el uso de IP potenciados con COBI o RTV en combinación con TAF/FTC en niños que pesen <35 kg porque estos fármacos pueden aumentar la exposición a TAF y no hay datos disponibles sobre el uso de esta combinación.

Se ha informado de aumento de peso y mayor riesgo de obesidad clínica en adultos con el uso de regímenes que contienen TAF junto a un inhibidor de la integrasa, no obstante, este efecto no ha podido ser constatado claramente en niños. Así mismo, el uso de regímenes que contienen TAF también se ha asociado con mayores niveles de colesterol total y lipoproteína de baja densidad y triglicéridos. En pacientes con dislipemia deberá valorarse el uso de otros FAR.

En pacientes con coinfección por el VHB, debe indicarse fármacos activos frente ambos virus: 3TC, FTC, TDF y TAF.

- **Niños con peso inferior a 25 kg**

Abacavir (ABC) con lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC) es la combinación preferida en niños con menos de 25 kg que tienen el HLA-B*5701 negativo, ya que en el estudio PENTA 5 demostró superioridad en la supresión de la replicación viral y en el crecimiento, frente a otras combinaciones de ITIAN: (ZDV)+3TC y ZDV+ABC¹⁴. Esta combinación parece preservar la susceptibilidad a ZDV¹⁵, mientras que el inicio con ZDV puede producir acumulación de mutaciones asociadas a análogos de timidina, TAMs¹⁶. ABC y 3TC pueden darse una vez al día en niños mayores de 3 meses, como así ha sido demostrado en los estudios de farmacocinética realizados PENTA 13 y 15 y en el estudio ARROW realizado en Uganda¹⁷⁻¹⁹.

En niños con HLA-B*5701 positivo y peso inferior a 14 kg el tratamiento de elección sería ZDV + 3TC o FTC. Aquellos pacientes con peso ≥ 35 kg, la combinación

de ITIANs de elección sería TAF/FTC. La presentación de TAF/FTC 120/15 mg, indicado en pacientes de edad ≥ 2 años y peso ≥ 14 Kg y menos de 35, no está comercializado en nuestro país, y sólo puede administrarse en un comprimido de dosis fija combinado con bictegavir: BIC25/TAF15/FTC120.

- **Niños con peso superior a 25 kg**

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

La combinación emtricitabina/tenofovir alafenamida (FTC/TAF), está sustituyendo la combinación emtricitabina/tenofovir disoproxilato (FTC/TDF) por menor riesgo de efectos secundarios óseos y renales. Se han presentado datos en adolescentes de seguridad y eficacia de esta combinación²¹. TAF/FTC está coformulado con otros FAR, que permiten un régimen de TAR en comprimido único (CDF): con BIC, EVG/c, (Genvoya®, EVG 150mg/cob150mg/TAF10mg/FTC200mg) y si el peso es ≥ 35 Kg con rilpivirina (RPV) (Odefsey®, FTC 200 mg/RPV25 mg/TAF25 mg) y si el peso es ≥ 40 Kg con DRV/c (RPV) (Symtuza®: DRV800 mg/cobi 150mg/TAF 10 mg/FTC200 mg).

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

3.3.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa, no análogos: ITINN

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

Nevirapina (NVP), es el único ITINN de elección en menores de 30 días. Fuera del período neonatal debido a su potencial de toxicidad y fácil desarrollo de resistencia viral, no forma parte de los esquemas de tratamiento preferente, aunque se puede utilizar si está clínicamente indicado.

En estos momentos ningún ITINN, salvo como se refiere anteriormente en los neonatos en el primer mes de vida, es de elección en el tratamiento de inicio en niños, sin embargo, se puede decidir su uso en casos seleccionados.

- **Niños mayores de 3 años.** En los niños mayores de 3 años tiene indicación además de NVP, efavirenz (EFV) y aquellos con edad ≥ 12 años y ≥ 35 kg de peso rilpivirina (RPV) y Doravirina (DOR).

En un estudio de una cohorte retrospectiva realizado en Botswana en niños mayores de 3 años, se observó menor fracaso virológico en aquellos que iniciaban tratamiento con EFV comparado con NVP²². En el estudio ARROW se comparó EFV y NVP en niños mayores de 3 años observándose una supresión virológica a corto plazo superior para EFV, pero a largo plazo dependía de la edad, obteniendo mejor supresión viral en niños mayores con NVP²³. En un metaanálisis en adultos y niños que compara efectos adversos de EFV y NVP como terapia de inicio, EFV mostró menores efectos adversos e interrupciones del tratamiento que NVP, salvo los efectos secundarios en sistema nervioso central que eran mayores con EFV²⁴.

EFV no es un fármaco de elección en la mujer en edad fértil con posibilidad de embarazo, y esta contraindicado el inicio de tratamiento en las primeras 8 semanas de gestación. Si la mujer está tomando ya EFV cuando queda embarazada es posible continuar su uso.

NVP no debería utilizarse en adolescentes mujeres con linfocitos CD4+ > 250 células/mm³, ni en varones adolescentes con linfocitos CD4+ > 400 células/mm³ debido al aumento de hepatotoxicidad.

Rilpivirina (RPV) está aprobada para su uso en niños mayores de 12 años y con peso igual o superior a 35 kg. En las guías de adultos en combinación con FTC/TAF, se considera como régimen alternativo en pacientes con CVP < 100.000 copias, ya que con CVP mayores ha demostrado inferioridad con respecto a EFV²⁵. En el estudio PAINT realizado en adolescentes naïve con carga viral < 100.000 copias, se observó perfiles de seguridad, farmacocinética y resistencias similares a los observados en adultos²⁶.

Doravirina (DOR) está aprobada para su uso en niños mayores de 12 años y con peso igual o superior a 35 kg. En las guías de adultos las combinaciones DOR/TDF/FTC o DOR + TAF/FTC, se considera como régimen alternativo no dependiendo del valor de la carga viral. Existen dos estudios en adultos que han comparado DOR con EFV (DRIVE ahead²⁷) y con DRV/r (DRIVE forward²⁸) no mostrando inferioridad, con menos efectos secundarios de la DOR en SNC que con EFV y mejor perfil lipídico que con DRVr. Existe un estudio el IMPAACT 2014 de eficacia, seguridad y tolerabilidad de la doravirina en adolescentes mayores de 12 años pretratados y naïve²⁹.

3.3.3. Inhibidores de la proteasa potenciado

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) es el único IP con presentación pediátrica que incluye ritonavir (RTV) en su formulación. Dispone de una solución oral y comprimidos pediátricos. No debe administrarse a neonatos antes de una edad posnatal de 42 semanas (calculada como la edad gestacional al nacer más la edad posnatal) y una edad posnatal <14 días. Es el IP de elección en menores de 3 años por su eficacia y en base a estudios realizados en niños, no obstante, no forma parte de las combinaciones “preferentes” fuera del periodo neonatal debido a problemas de palatabilidad y preocupaciones sobre toxicidad, aunque se puede utilizar si está clínicamente indicado. Tiene además la desventaja de requerir su administración 2 veces al día. La pauta una vez al día no ha podido demostrar no inferioridad en la supresión viral comparada a la pauta 2 veces al día en niños³⁰. En niños mayores, además de requerir dosificación cada 12 horas, requiere un número alto de comprimidos por lo que no es el tratamiento de elección. Debido a menor exposición a LPV/r en los lactantes pueden ser necesarias dosis más elevadas, por lo que es primordial el ajuste continuo de dosis al alza según la ganancia ponderal³¹.

Atazanavir (ATV) debe ser potenciado con ritonavir (RTV). Debe considerarse una alternativa a LPV/r en niños que pesan ≥ 15 kg. ATV y RTV están disponibles en sobres de polvo separados que se mezclan con alimentos blandos o fórmula y se administran una vez al día. La formulación en polvo oral está aprobada por la FDA y la EMA para niños mayores de 3 meses y con peso entre ≥ 15 kg a < 25 kg, no obstante, no está disponible en España³². Atazanavir ha demostrado su eficacia virológica en diferentes ensayos clínicos: en un ensayo clínico abierto PACTG 1020A en niños mayores de 2 años³³, ensayo clínico PRINCE 1 en niños de 3 meses a 6 años y PRINCE 2 en niños menores de 11 años³⁴. En pacientes de edad ≥ 6 años y peso ≥ 15 Kg, se dispone de formulación en cápsulas de ATV+RTV. Tiene la ventaja de tener menor repercusión en el perfil lipídico. Como desventaja produce aumento de bilirrubina indirecta con aparición de ictericia conjuntival, pero sin aumento de transaminasas³⁵. Es un proceso completamente benigno, únicamente estético, si bien puede ser un inconveniente para algunos pacientes, sobre todo mujeres adolescentes. La combinación de ATV con cobicistat (COBI) en presentación coformulada de adulto (300mg/150mg) está aprobada por la FDA en el niño con peso superior a los 35 kg, pero la EMA sólo lo aprueba en mayores de 18 años.

Darunavir (DRV) potenciado con RTV una vez al día como terapia de inicio en niños mayores de 12 años, sin resistencias basales a DRV, ha demostrado ser efectivo y bien

tolerado en el ensayo abierto DIONE³⁶. En niños naïve entre 3 y 12 años DRV/r puede administrarse una vez al día si el paciente no presenta mutaciones asociadas a resistencia a darunavir. Algunos autores aconsejan que en pacientes con edad < 12 años, se administre cada 12 horas si no puede asegurarse la adherencia. No obstante tiene la limitación que sólo podrá indicarse en aquellos que pesen 15 kg según EMA o 20Kg según la FDA (al no disponer de ritonavir en solución). Los estudios ARIEL (niños de 3-6 años) y DELPHI (niños 6-17 años) han demostrado su eficacia en pacientes pretratados^{37,38}. DRV coformulado con cobicistat (DRV/c) (800mg/150mg) se puede utilizar en pacientes con peso superior a los 40 kg³⁹. La combinación de TAF/FTC/DRVc está aprobada para pacientes con peso superior a los 40 kg tanto por la FDA como la EMA.

3.3.4. Inhibidores de la integrasa

Raltegravir (RAL) es un inhibidor de la integrasa de primera generación. Está aprobado desde el nacimiento, en recién nacidos de edad gestacional ≥ 37 semanas y peso igual o superior a los 2 kg, no obstante no está comercializada en España y debe solicitarse a través del procedimiento de medicación extranjera (ver Anexo). El estudio IMPAACT P1066 ha demostrado en niños pretratados de 2 a 18 años y en niños pretratados o no de 4 semanas a 2 años, que este tratamiento se tolera bien y se acompaña de buena respuesta virológica e inmunológica^{7,40}. Existen estudios de farmacocinética y seguridad en neonatos expuestos al VIH⁴¹. Está medicación está formulada en gránulos, que deben diluirse en un volumen de líquido para ajustar la dosis y tiene como inconvenientes que precisa ser administrada cada 12 horas y que presenta baja barrera genética. Tiene a su favor que tiene pocas interacciones medicamentosas y buen perfil lipídico. Para lactantes de ≥ 4 semanas y ≥ 3 Kg, se dispone de comprimidos masticables de RAL que pueden triturarse y mezclar con líquidos para su administración.

Dolutegravir (DTG) está aprobado para el uso en lactantes de edad ≥ 30 días y peso ≥ 3 Kg. El ensayo ODYSSEY demostró tanto en lactantes como niños y adolescentes su alta eficacia, seguridad y escasos efectos secundarios¹⁰. Tiene como ventajas sobre RAL que se administra una vez al día y tiene mayor barrera genética. Además, existe una combinación a dosis fijas de adultos DTG 50 mg/ABC 600 mg/3TC 300 mg también aprobada para mayores de 12 años y más de 25 kg. El comprimido de 50 mg, utilizado en adultos, se puede utilizar desde los 25 kg de peso. El comprimido coformulado es de gran tamaño a diferencia del comprimido con dolutegravir solo que es de pequeño

tamaño. Los comprimidos de dolutegravir de 5 mg dispersables están aprobados a partir de los 3 kg de peso y han sido estudiada su dosificación en niños con los estudios de farmacocinética tanto en el estudio ODISSEY como en el IMPAACT P1093^{42,43,44}. Actualmente está disponible el comprimido coformulado pediátrico dispersable de Triumeq PD[®] (DTG 5 mg/ABC 60 mg/3TC 30mg) que puede disolverse en agua, facilitando así su administración, indicado en lactantes a partir de los 3 meses y con peso ≥ 6 kg, hasta que alcance los 25 kg⁴⁵.

Elvitegravir (EVG) también ha demostrado alta eficacia virológica en mayores de 12 años, y existe un comprimido único co-formulado de adultos TAF/FTC/EVGc. Dado que tiene una barrera genética baja no se considera en el momento actual un tratamiento de elección en niños y adolescentes⁴⁶. Existen 2 combinaciones: una CDF aprobada en adultos (TAF 10 mg/FTC 200 mg/EVGc 150 mg/COBI 150 mg), y para su uso en niños de edad ≥ 6 años y peso ≥ 25 kg y otra CDF en estudio (TAF 6 mg/FTC 120 mg/EVGc 90 mg/COBI 90 mg) para pacientes de 2 años y > 14 kg de peso, ésta última no comercializada y con datos insuficientes para su uso¹¹.

Bictegravir (BIC) es un inhibidor de integrasa no potenciado más reciente con una alta barrera genética a resistencias, está coformulado con FTC y TAF en un comprimido pequeño diario, que puede ser tomado con o sin comidas. Se han reportado datos de farmacocinética, seguridad y eficacia en niños de 2 años o más y peso ≥ 14 kg de peso, similares a los reportados en un ensayo en fase III en adultos, mostrando concentraciones similares a los adultos, altas proporciones de supresión virológica y no aparición de resistencias^{47, 48}. Por dicho motivo el BIC/TAF/FTC pediátrico constituye una de las opción de elección como TAR de inicio para los niños mayores de 2 años y con peso igual o superior a 14 kg capaces de tragar comprimidos. Aprobado por la FDA y la EMA. Existen 2 presentaciones: la pediátrica (BIC 30 mg/TAF 15 mg/FTC 120 mg), no comercializada en España pero que puede obtenerse si se solicita a través del procedimiento de medicación extranjera (Ver Anexo) y otra presentación de adultos (BIC 50 mg/TAF 25 mg/FTC 200 mg) para niños mayores de 6 años y > 25 kg de peso.

3.3.5. Recomendaciones de regímenes de TAR de inicio

Los regímenes de TAR para lactantes y niños deben contener tres fármacos totalmente activos para lograr una supresión virológica duradera y potente. Cuando sea posible, el tratamiento inicial debe reflejar una opción que solo requiera una dosis diaria y minimice la cantidad de formulaciones líquidas o comprimidos que se deben

administrar. Por lo tanto, se han priorizado, siempre que ha sido posible y se disponga de presentaciones adecuadas con datos en pediatría, de regímenes de TAR de una dosis diaria y de combinaciones de FAR en un único comprimido (CDF). Así mismo las recomendaciones han incluido FAR disponibles y con aprobación por la EMA (en algunos casos FDA) para población pediátrica.

Antes de iniciar el tratamiento es necesario valorar las características de cada paciente, riesgo de mala adherencia, coinfecciones, así como realizar previamente un test de resistencias para elegir la combinación óptima.

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

- **Preferente o de elección, para el TAR de inicio:** cuando se dispone de información de ensayos clínicos y estudios en población pediátrica o su defecto en adultos, han demostrado seguridad y exposición adecuada al medicamento. Los requisitos de edad y peso, las formulaciones, la frecuencia de dosificación, las posibles interacciones farmacológicas y otros factores también se tienen en cuenta al designar medicamentos ARV o regímenes TAR de elección.
- **Alternativo:** Los FAR o combinaciones de estos, aun cuando la información disponible indica que son efectivos, tienen desventajas en comparación con el TAR de elección, porque la experiencia con el uso de estos medicamentos o combinaciones en niños es limitada.

Atendiendo a que la información de los FAR puede variar con la edad, debido a los cambios fisiológicos en los pacientes pediátricos. Las recomendaciones para le TAR de inicio, se ha tenido en cuenta la edad:

- **Recién nacido hasta <30 días**
- **Lactante de edad \geq 30 días y <2 años**
- **Niños de edad \geq 2 años y <12 años**
- **Adolescentes \geq 12 años**

Los medicamentos o regímenes antirretrovirales que no se recomiendan para la terapia antirretroviral inicial en niños, se analiza por qué no se debe iniciar.

TAR de inicio en neonatos

En este grupo de edad el TAR inicial lo componen de forma electiva la combinación de 2 ITIANs: ZDV+3TC o FTC (XTC) junto a un tercer fármaco que sería nevirapina (NVP), o raltegravir en aquellos neonatos de EG ≥ 37 semanas y peso ≥ 2 Kg. La combinación de ZDV+3TC+NVP, puede ser administrada en neonatos prematuros y es el tratamiento presuntivo de aquellos recién nacidos con elevado riesgo de infección, en los que se confirma la infección por el VIH. En el caso de que el neonato este recibiendo ZDV como profilaxis post-exposición, se añadirán a la pauta 3TC + nevirapina o raltegravir.

En aquellos neonatos que NVP o RAL, no sean opción (posible resistencia o no disponibilidad) puede optarse por LPV/r siempre y cuando se cumpla la condición de: edad posnatal igual o superior a 42 semanas de gestación y una edad posnatal superior a 14 días. La solución oral de LPV/r contiene una concentración elevada de alcohol (42,4 %) y de propilenglicol, que en los primeros días de vida por acúmulo de estos pueden producir alteraciones cardíacas, renales, metabólicas y respiratorias graves.

Por otro lado, una alternativa a ZDV+XTC, en neonatos con HLA-B*5701 sería la combinación de ABC+XTC, aun cuando ABC no está aprobado en menores de 3 meses.

TAR de elección:

- Recién nacidos a término o prematuros con una edad posnatal ≥ 37 semanas al momento de iniciar el tratamiento:
 - o NVP más ZDV más (3TC o FTC) o
 - o RAL (si peso ≥ 2 kg) más ZDV más (3TC o FTC)
- Lactantes prematuros con una edad posnatal de ≥ 32 semanas a < 37 semanas al momento de iniciar el tratamiento:
 - o NVP más ZDV más (3TC o FTC)

TAR alternativo:

- Lactantes con una edad posnatal ≥ 42 semanas y una edad posnatal ≥ 14 días:
 - o LPV/r + ZDV + XTC

TAR alternativo de combinación de ITIANs:

- o 2 ITIANs: ABC+XTC

Consideraciones en este grupo de edad:

- Resistencia a los FAR disponibles: los recién nacidos con infección por el VIH cuyas madres estaban recibiendo TAR, sin control de la replicación viral, es importante disponer de un estudio de resistencias de la madre, e iniciar TAR de elección, modificándolo en caso de que el genotipado confirmara mutaciones a los FAR prescritos.
- Infección por VIH-2: los regímenes de TAR para lactantes con infección por VIH-2 o lactantes con coinfección por VIH-2 y VIH-1 deben incluir ARV que sean activos contra el VIH-2. Debido a que los ITINN no son activos contra el VIH-2, no puede utilizarse NVP y esta será substituida por RAL
- Transición al TAR de lactantes >30 días: cuando sea posible se recomienda cambiar RAL o NVP, por DTG, por su mayor eficacia y una barrera más alta a las resistencias. DTG, puede administrarse si edad ≥ 30 días y peso ≥ 3 Kg.

TAR de inicio en lactantes de edad ≥ 30 días y menor a 2 años:

Los niños de este grupo de edad no pueden tragar pastillas y requerirán tratamiento con ARV en formulaciones líquidas, tabletas dispersables, presentaciones en polvo o tabletas masticables.

En el caso de los lactantes y niños que pesan ≥ 3 kg y que inician el TAR a la edad de 30 días o más se recomienda iniciar un régimen de TAR basado en DTG junto a dos ITIAN. DTG tiene un mejor perfil de eficacia y seguridad, que RAL, NVP o LPV), por lo que estos supondrán alternativas al TAR inicial.

Se dispone de un CDF de DTG/ABC/3TC, que está aprobado a partir de los 3 meses, en lactantes con HLA-B*5701 negativo y un peso ≥ 6 kg (Triumeq PD®). Los CDF han demostrado su eficacia y un buen perfil de seguridad, con una dosificación por banda de peso que logra los objetivos farmacocinéticos.

TAR de elección o preferente:

- En ≥ 30 días a <2 años y con un peso ≥ 3 kg:
 - o DTG más ABC más (3TC o FTC) si HLA-B*5701 negativo o
 - o DTG más ZDV más (3TC o FTC)
- En ≥ 3 meses a <2 años y con un peso de ≥ 6 kg a <25 kg:
 - o DTG más ABC más 3TC como CDF (Triumeq PD®) si HLA-B*5701 negativo.

TAR alternativo:

- ZVD+XTC o ABC+XTC si HLA-B*5701 negativo más:
- RAL comprimidos masticables o LPV/r o NVP

Consideraciones en este grupo de edad:

- Al igual que en el apartado anterior, si se identifica resistencia viral a alguno de los FAR incluidos en el régimen, este se modificará. En el caso de que la resistencia sea a INI, se recomienda LPV/r. En caso de detectarse la mutación M184V/I asociada a elevada resistencia a FTC y 3TC, se debe continuar con estos FAR si el régimen contiene TDF, TAF o ZDV.
- En caso de coinfección VIH y VHB, el régimen debe incluir dos ITIAN activos frente al VHB. Sin embargo, cuando los pacientes no cumplan el criterio de peso para poder asociar un segundo FAR, se mantendrá el TAR con FTC o 3TC, y se cambiara a TAF/FTC cuando alcance un peso ≥ 14 kg.

TAR de inicio en niños de entre ≥ 2 años y ≤ 12 años

En este grupo de edad, algunos niños, particularmente los más pequeños, pueden no ser capaces de tragar pastillas. Se recomienda, no obstante que durante el seguimiento se les enseñe a tragar pastillas, pues aumenta las opciones de TAR y simplifica los regímenes.

TAR preferente:

- Pacientes con peso < 14 Kg o que no pueden tragar comprimidos:
 - DTG más ABC más 3TC en la formulación CDF dispersable (Triumeq PD®) para niños que pesan entre 6 kg y < 25 kg si HLA-B*5701 es negativo o
 - DTG en comprimidos dispersables más ZDV + (3TC o FTC) en formulaciones líquidas
 - DTG + TDF si peso > 10 kg + XTC
- Pacientes que pueden tragar comprimidos y peso ≥ 14 Kg:
 - BIC más FTC más TAF (CDF BIC30mg / FTC120mg / TAF15mg) , Biktarvy® pediátrico o adultos en función si peso < 25 Kg o ≥ 25 kg
 - DTG más ABC más 3TC (CDF: DTG / ABC / 3TC, Triumeq®) para niños que pesen ≥ 25 kg si HLA-B*5701 es negativo

TAR alternativo:

- RAL comprimidos masticables
- ATV/r
- DRV/r
- EFV, si edad ≥ 3 años y ≥ 10 kg
- NVP XR, si edad ≥ 6 años

Consideraciones para este grupo de edad, son las mismas que para grupo anterior. **Es importante tener en cuenta que reciben regímenes antirretrovirales eficaces y tolerables pueden seguir utilizándolos a medida que crecen, incluso si las combinaciones que reciben ya no son los regímenes preferidos.**

TAR de inicio en pacientes de edad igual o superior a 12 años.

Los cambios puberales durante la adolescencia incluyen un aumento de la velocidad de crecimiento, cambios en la composición corporal y desarrollo de características sexuales secundarias. Estos cambios pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos. Los adolescentes que adquirieron la infección por transmisión vertical presentan con frecuencia un retraso puberal y del desarrollo, sin embargo, los regímenes recomendados para el TAR inicial en adultos proporcionan una exposición adecuada a los fármacos y son eficaces y seguros cuando se utilizan en este grupo de edad, considerando un peso mínimo, independientemente de la etapa puberal.

Los regímenes de elección son los que se basan en combinaciones de dosis fijas, que permiten la toma de la medicación en un comprimido único o máximo dos comprimidos en una toma al día.

TAR preferente:

- BIC/FTC/ TAF (Biktarvy®) PD o adultos en función si peso < 25 Kg o ≥ 25 kg
- DTG/ ABC/ 3TC (Triumeq®) para adolescentes con un peso ≥ 25 kg
- DTG más FTC / TAF (Descovy®)

TAR alternativo:

- DRVc/TAF/FTC (Symtuza®) para adolescentes que pesan ≥ 40 kg
- DRVc (Rezolsta®) más TDF / FTC (Truvada®) si peso ≥ 40 kg

- RAL+ TAF/FTC

- DOR/FTC/TDF (Delstrigo®), actualmente no comercializado, si peso 35 Kg

Consideraciones para el TAR en adolescentes:

- En este grupo de edad es fundamental el soporte a los pacientes y a sus cuidadores, y en el que los equipos multidisciplinares se muestran más útiles. Los adolescentes pueden tener dificultades para adherirse al TAR, y por ello es importante anticiparse, e insistir en que la toma del TAR debe ser supervisada. Entre muchos otros factores, la cantidad de FAR y el tamaño de los comprimidos son importantes, y pueden dificultar el cumplimiento, Biktarvy® es uno de los regímenes de CDF de menor tamaño disponible en la actualidad.
- Otro punto importante es la confidencialidad del diagnóstico, algunos adolescentes con mayoría de edad sanitaria solicitan que ésta se mantenga.
- Los adolescentes pueden tener otras comorbilidades, siendo especialmente relevantes las que afectan a su salud mental. La depresión y un mayor riesgo de suicidio siendo más frecuentes en los adolescentes que pertenecen a minorías sexuales y de género.
- En aquellos pacientes con aumento de peso y mayor riesgo de obesidad clínica un régimen que contenga TAF puede no ser apropiado como tratamiento de elección de inicio.

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento antirretroviral de inicio.

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

Neonatos (<30 días de vida)	
Primera elección	<ul style="list-style-type: none">• NVP + ZDV + XTC (3TC o FTC) Si EG ≥32 semanas y peso ≥2 kg: <ul style="list-style-type: none">• RAL¹+ ZDV+XTC
Alternativas	Si, edad post-menstrual ≥42 semanas y postnatal ≥14 días: <ul style="list-style-type: none">• LPV/r + 2 ITIAN: ZDV+XTC (3TC o FTC)• ABC² en pacientes con EG >37 semanas y HLA-B*5701 negativo
Pacientes edad ≥30 días y < 2 años:	
Primera elección	<i>Edad ≥30 días y peso ≥ 3 Kg:</i> <ul style="list-style-type: none">• DTG³ + XTC (3TC o FTC) + ABC si HLA-B*5701 negativo• DTG + XTC (3TC o FTC) + ZDV <i>Edad ≥ 3 meses y peso ≥ 6 Kg e < 25 Kg y HLA-B*5701 negativo</i> <ul style="list-style-type: none">• CDF: Triumeq PD^{®4}, (DTG 5 mg/3TC 30 mg/ABC 60 mg) en comprimidos dispersables en agua
Alternativas	Pacientes con HLA HLA-B*5701 positivo, combinación de ITIANs: <ul style="list-style-type: none">• ZDV+XTC (3TC o FTC) Combinaciones con RAL si no se dispone de DTG <ul style="list-style-type: none">• RAL+XTC+ABC si HLA-B*5701 negativo o RAL+ZDV+XTC Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir + 2 ITIAN: <ul style="list-style-type: none">• LPV/r + 2 ITIAN² Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: <ul style="list-style-type: none">• NVP + 2 ITIAN²

Pacientes edad ≥2 años y < 12 años:	
Primera elección	<p>Pacientes que no pueden tragar comprimidos o con peso <14 kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si HLA-B*5701 negativo: CDF Triumeq PD[®] DTG 5mg/3TC 30 mg/ABC 60mg • DTG + XTC (3TC o FTC) + ZDV • DTG + TDF si peso > 10 kg + XTC <p>Pacientes que pueden tragar comprimidos, y peso ≥14 kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDF: Biktarvy PD[®]BIC 30 mg/FTC 120mg/TAF 15 mg pediátrico (peso < 25kg) • CDF: Biktarvy^{®5} BIC 50 mg/FTC 200mg/TAF 25 mg (peso > 25 kg) • CDF: Triumeq^{®6} DTG 50mg/3TC 300 mg/ABC 600 mg si peso > 25 Kg y HLA-B*5701 negativo.
Alternativas	<ul style="list-style-type: none"> • RAL + 2 ITIANs² <p>IP potenciados con ritonavir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si edad ≥ 3 años y peso ≥15 kg: DRV/r⁷ + 2 ITIANs una o dos veces al día • Si edad ATZ/r⁸+ 2 ITIANs² <p>Inhibidores transcriptasa inversa no nucleósidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITIANs + NVP o NVPXR⁹ sólo si edad ≥ 6 años y superficie corporal 1,17m² • 2 ITIANs + EFV si edad ≥ 3 años y peso >10 Kg <p>Circunstancias especiales: Pacientes con dificultades para deglutir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITIAN + NVP si <3 años, en solución oral • 2 ITIAN + DRV/r, si ≥20 kg en solución oral y dos veces/día
Pacientes pediátricos edad ≥12 años y ≤18 años	
Primera elección	<p>Comprimidos dosis fijas (CDF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biktarvy[®] (BIC/FTC/TAF)¹⁰ si peso > 25 Kg • Triumeq[®] (DTG/ABC/FTC)⁶ si peso > 25 Kg y HLA-B*5701 negativo <p>Combinación DTG + 2 ITIAN</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITIANs: TAF/FTC (Descovy[®]), de elección, si peso > 35 kg
Alternativas	<p>Pacientes con exposición previa a inhibidores integrasa (PrEP) y peso ≥40Kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDF: Symtuza^{®11,12} (DRVc/FTC/TAF) • DRVc (Rezolsta[®])^{11,12} + TDF/FTC (Truvada[®]), <p>Si peso <25 Kg o dificultad para tragar comprimidos = TAR <12años.</p> <p>Inhibidores de la integrasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + 2ITIANs¹³ <p>Sólo en circunstancias especiales (disponibilidad CDF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RPV/FTC/TAF Odefsey^{®15} ≥35 Kg, y CV inferior a 100.000 copias • EVG/c/FTC/TAF Genvoya[®], si peso ≥25Kg • EFV/FTC/TDF, si peso ≥35Kg • Delstrigo^{®14} DOR/3TC/TDF ≥12 años y ≥35Kg
FAR no indicados en el TAR de inicio de pacientes pediátricos:	
<ul style="list-style-type: none"> • Combinaciones que incorporen 3 clases de FAR (ITIAN, ITINA+ IP o INI). • Uso concomitante 3TC y FTC, son equivalentes e incrementarían toxicidad. • Regímenes con 3 ITIANs con o sin ITINN • Atazanavir no potenciado con ritonavir o cobicistat • Regímenes basados en etravirina • Regímenes basados en elvitegravir, si se dispone de mejores opciones • Regímenes basados en efavirenz en menores de 3 años • Regímenes basados en maraviroc • Regímenes basados en cabotegravir con o sin rilpivirina (en estudio) • Monoterapia o terapia dual (DTG/3TC, en estudio) • Nuevos FAR: fostemsavir, ibalizumab, lenacapavir 	

¹ RAL sólo indicado si edad gestacional ≥ 37 semanas y peso ≥ 2Kg. El raltegravir en su formulación en gránulos no está disponible en España, por lo que se deberá solicitar como medicación extranjera.

² ITIANs de elección: ABC + 3TC o FTC. Si HLA-B* 5701 positivo: ZDV + 3TC o FTC. TDF está aprobada a partir de los 2 años, y peso >10Kg, en su formulación en gránulos (medicación extranjera) pero debido a que produce toxicidad renal y ósea, se preferirá TAF sobre TDF en todas las edades cuando esté autorizado y disponible.

³ El dolutegravir tiene una formulación de comprimidos dispersables de 5 mg y está indicado a partir de las 4 semanas y ≥ 3 kg de peso.

⁴ A partir de los 6 kg de peso se puede utilizar los comprimidos dispersables pediátricos con la combinación a dosis fijas de ABC 60 mg/3TC 30 mg/ DTG 5 mg.

⁵ A partir de los 2 años y peso ≥ 14 kg hasta los 25 kg de peso están los comprimidos pediátricos con la combinación a dosis fijas de TAF 15 mg/FTC 120 mg/BIC 30 mg, Actualmente debe solicitarse a través del procedimiento de medicación extranjera. En pacientes con peso >25 Kg están indicados los comprimidos de adultos.

⁶ La combinación de adultos de ABC 600 mg/3TC 300 mg/DTG 50 mg en comprimido único está aprobada en niños con peso ≥ 25 kg. ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo.

⁷ El régimen de DRV/r puede administrar una vez al día en pacientes <12 años, si puede confirmarse que el paciente no tiene mutaciones asociadas a resistencias a darunavir.

⁸ ATZ/r está aprobado a partir de 3 meses, y peso ≥ 15 Kg para su presentación en polvo que requiere estar asociado a ritonavir (en comprimidos, no disponible en solución), hecho que dificulta su administración. La formulación en capsulas, está indicada en mayores de 6 años y peso ≥ 15 Kg (capsulas de 200 mg entre 15 y <35 kg y de 300 mg si peso ≥ 35 Kg junto a comprimidos 100 mg de ritonavir). En este grupo de edad consideramos ATZ/r como alternativa por la dificultad de la posología en pacientes que no alcancen el peso para su administración en forma de cápsulas una vez al día.

⁹ La presentación de Nevirapina XR, sólo está disponible en comprimidos de 400 mg (adulto), permite la dosificación 1 vez al día.

¹⁰ Los comprimidos de adultos con la combinación a dosis fijas de TAF25 mg/FTC 200 mg/BIC 50 mg, está aprobada en niños mayores de 6 años y peso ≥ 25 kg.

¹¹ Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. Es imprescindible evaluar posibles interacciones. ATV/c está aprobado en niños con peso superior a 35 kg.

¹² Es imprescindible evaluar posibles interacciones.

¹³ Consideramos que este régimen que contiene RAL en este rango de edad es un tratamiento alternativo por su administración 2 veces al día y menor barrera genética. Se podría administrar en forma de 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas, en pacientes con más de 40 kg.

¹⁴ Aprobada doravirina en niños > 12 años y > 35 kg.

¹⁵ No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL. Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. Se debe tomar siempre con una comida.

Tabla resumen de FAR en comprimidos de dosis fijas:

Nombre comercial/genérico	Composición	Indicación	Otros
Atripla® (EFV/TDF/FTC)	EFV 600mg/FTC 200mg/TDF 300 mg	Peso ≥ 40 kg	Ayunas, 20mm
Biktarvy®	BIC 30mg/FTC 120mg/TAF 15mg BIC50mg/FTC 200mg/TAF 25mg	Peso ≥ 14 Kg e <25 Kg Peso ≥ 25 Kg	Tamaño 15x8 mm
Combivir® o ZDV/LMV	ZDV 300 mg/LMV 150 mg	Peso ≥ 30 Kg	Tamaño 18x7 mm
Descovy®	FTC 200 mg/TAF 25 mg y FTC 200mg/TAF 10 mg	Peso ≥ 25 kg, Con un IP/pot. peso ≥ 35 Kg	Tamaño 12,5x6,4mm
Delstrigo® (No com.)	DOR 100mg/LMV 300mg/TDF 300mg	Peso ≥ 35 Kg	Tamaño 19 mm
Dovato®	DTG5mg/LMV300 mg	Peso ≥ 25 Kg	Tamaño 19 mm
Eviplera®	RPV25mg/FTC200mg/TDF300 mg	Peso ≥ 35 Kg y ≥ 12 años	Con comida Tamaño 19 mm
Genvoya®	EVG150mg/COB150mg/FTC200mg/TAF10mg	Peso ≥ 25 Kg	Tamaño 19 mm
Kaletra® LPV7r	LPV 100 mg/Ritonavir 25 mg LPV 200 mg/Ritonavir 50 mg	Edad ≥ 12 meses	
Kivexa® ABC/LMV	ABC 600mg/LMV 300 mg	Peso ≥ 25 Kg	Tamaño 21x9 mm
LMV/TDF	LMV 300mg/TDF300 mg	Peso ≥ 35 Kg	
Odefsey®	RPV25mg/FTC200mg/TAF25 mg	Peso ≥ 35 Kg y edad ≥ 12 años	Con comida Tamaño 15 mm
Prezcobix®	DRV 800mg/Cobi 150 mg	Peso ≥ 40 Kg	Con comida

			Tamaño 23 mm
Rezolsta®	ATV300 mg/Cobicistat 150 mg	Peso ≥ 35Kg	
Stribid®	EVG150 mg/Co150mg/FTC200mg/TDF300mg	Edad ≥ 12 años y peso ≥ 35Kg Tanner IV/V	Con comida Tamaño 20 mm
Symtuza®	DRV800mg/Co150mg/TAF10mg/FTC200mg	Peso ≥ 40Kg	Con comida Tamaño 23 mm
Truvada® o FTC/TDF	FTC 200 mg/TDF 300 mg	Peso ≥ 35Kg y Tanner III/IV	Tamaño 19x8,5mm

Referencias

- 1.- Walmsley SL, Antela A, Clumerck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013; 369:1807-18.
- 2.- Rockstroh JK, DeJesusE, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: final 5-year results from STARMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:77-85.
- 3.- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013; 381:735-43.
- 4.- Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48-week results from the randomised open label phase 3b study. *Lancet.* 2014; 383: 2222-31.
- 5.- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014; 161:461-71.
- 6.- Clumeck N, Molina JM, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65: e121-4.
- 7.- Nachman S, Zheng N, Acosta EP. Pharmacokinetics, Safety, and 48-Week Efficacy of Oral Raltegravir in HIV-1–Infected Children aged 2 Through 18 Years. *Clin Infect Dis.* 2014; 58:413-22.
- 8.- Viani RM, Alvero C, Fenton T, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: Forty-eight-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34:1207-13.
- 9.- Gaur AH, Kizito H, Prasitsuelubsai W, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV.* 2016;3: e561-68.
- 10.- Turkova A on behalf of the Odyssey trial team. ODYSSEY: Dolutegravir as first or second line treatment for HIV-infection in children. *N Engl J Med.* 2021; 385(27): 2531-2543.
- 11.- Rodríguez CA, Natukunda E, Strehlau R, et al. Pharmacokinetics and safety of coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in children aged 2 years and older with virologically suppressed HIV: a phase 2/3, open-label, single-arm study. *Lancet HIV.* 2024; 11(5): e300-e308.
- 12.- Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA.* 2011; 306:70-78.

- 13.- McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:1127-1129.
- 14.- Green H, Gibb DM, Walker AS, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*. 2007; 21:947-955.
- 15.- Gibb D, Walker S, Kaye S, et al. Evolution of antiretroviral phenotypic and genotypic drug resistance in antiretroviral-naïve HIV-1-infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine or abacavir/zidovudine, with or without nelfinavir (the PENTA 5 trial) *Antiviral Therapy*. 2002; 7: 293-303.
- 16.- Harrison L, Melvin A, Fiscus S. HIV-1 drug resistance and second-line treatment in children randomized to switch at low versus higher RNA thresholds. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 70: 42-53.
- 17.- LePrevost M, Green H, Flynn J, et al. Adherence and acceptability of once daily Lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:533-37.
- 18.- Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months. *Antivir Ther*. 2010; 15: 297-305.
- 19.- Musiime V, Kasirye P, Naidoo-James B, et al. Once vs twice daily abacavir and lamivudine in African children. *AIDS*. 2016; 30:1761-70.
- 20.- Bekker A, Capparelli EV, Violari A, et al. Abacavir dosing in neonates from birth to 3 months of life: a population pharmacokinetic modelling and simulation study. *Lancet HIV*. 2022; 9(1): e24-e31.
- 21.- Che J, Saez-Llorens X, Castaño E, et al. Safety, PK and efficacy of FTC/TAF in HIV-infected adolescents (12-18 yrs). 25th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2018; Boston, Massachusetts. Abstract 424.
- 22.- Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, et al. Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children. *JAMA*. 2013; 309: 1803-09.
- 23.- Kekitiinwa A, Szubert AJ, Spyer M, et al, for the ARROW Trial Team. Virologic Response to First-line Efavirenz or Nevirapine-based Antiretroviral Therapy in HIV-infected African Children. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:588-94.
- 24.- Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013, 27:1403–1412.
- 25.- Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1 infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE studies. *HIV Clin Trials*. 2013;14 81-91.
- 26.- Lombaard J, Bunupuradah T, Flynn PM, et al. Rilpivirine as a treatment for HIV-infected antiretroviral-naïve adolescents: week 48 safety, efficacy, virology and pharmacokinetics. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35:1215-21.
- 27.- Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):33-42.
- 28.- Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(1): e16-e26.
- 29.- [Rungmaitree](#) S, Aupibul L, Best BM, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed-Dose Combination Tablets in

Adolescents Living With HIV: Results Through Week 96 from IMPAACT 2014. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Dec 16;12(12):602-609.

30.- PENTA. Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *AIDS.*2015;29:2447-57.

31.- Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG, et al for the IMPAACT P1030 Team. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25: 643-49.

32.- Deeks ED. Atazanavir: in pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs.* 2012; 14:131-41.

33.- Rutstein RM, Samson P, Fenton T, et al. Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *PACTG 1020. Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34:162-7.

34.- Sevinsky H, Zaru L, Wang R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atazanavir in HIV-1-infected children treated with atazanavir powder and ritonavir. Combined analysis of the PRINCE-1 and 2 studies. *Pediatric Infect Dis J* 2018;37; e157-65.

35.- The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Safety of Darunavir and atazanavir in HIV-infected children in Europe and Thailand. *Antivir Ther.* 2016;21:353-8.

36.- Flynn P, Komar S, Blanche S. Efficacy and Safety of Darunavir/Ritonavir at 48 Weeks in Treatment-naïve, HIV-1–infected Adolescents. Results From a Phase 2 Open-label Trial (DIONE). *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33:940–45.

37.- Violari A, Bologna R, Kumarasamy N, et al. Safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced pediatric patients. Week 48 results of the ARIEL trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34: e132-37.

38.- Blanche S, Bologna R, Cahn P, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS.* 2009; 23:2005-13.

39.- McFarland EJ, Heresi GP, Batra J, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of ATV or DRV with COBI in adolescents. 24th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017; Seattle, Washington. Abstract 425.

40.- Nachman S, Alvero C, Acosta EP, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4: e76-83.

41.- Clarke DF, Acosta EP, Cababasay M, et al for the IMPAACT P1110 Protocol Team. Raltegravir (RAL) in Neonates: Dosing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020 May 1;84(1):70-77.

42.- European Medicines Agency. Tivicay: Product information. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211112153407/anx_153407_es.pdf

43.- Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, on behalf of the ODYSSEY Trial Team. Dolutegravir dosing for children with HIV weighing less than 20 kg: pharmacokinetic and safety substudies nested in the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. *Lancet HIV.* 2022; 9(5): e341-e352.

44.- Ruel TD, Acosta EP, Liu JP, on behalf of the IMPAACT P1093 team. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1-2 trial. *Lancet HIV.* 2022 May;9(5): e332-e340.

45.- European Medicines Agency. Triumeq: Product information. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1140940003/P_1140940003.html.pdf

46.- Natukunda E, Gaur AH, Kosalaraksa P, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(1):27-34.

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

48.- Rodríguez CA, Natukunda E, Strehlau R et al. Pharmacokinetics and safety of coformulated bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in children aged 2 years and older with virologically suppressed HIV: a phase 2/3, open-label, single-arm study. *Lancet HIV*. 2024;11(5):e300-e308.

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

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• Los pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral y mantienen una supresión virológica (CV indetectable) con su régimen antirretroviral actual, deben ser evaluados regularmente para detectar oportunidades de cambiar a un nuevo régimen que facilite la adherencia, simplifique la administración, aumente la potencia del TAR o la barrera a la resistencia a los FAR y disminuya el riesgo de toxicidad asociada a los medicamentos (AII)• Previo al cambio del TAR debe realizarse una minuciosa historia de los FAR que ha recibido, conocer los fallos virológicos previos y las posibles resistencias acumuladas. Así mismo, deberá considerarse la capacidad del paciente para tolerar el nuevo régimen y las opciones en caso de que fracase. (A-III)• Se aconseja la simplificación de dos tomas diarias a una toma al día de ABC y 3TC a partir de los 3 meses de vida. (A-I)• En pacientes con TAR con supresión virológica, debe plantearse un cambio a una pauta TAR mejor tolerada o con menor número de comprimidos o tomas si es posible de cara a mejorar la adherencia y la tolerancia al TAR. (B-II)• El paso a pautas basadas en inhibidores de la integrasa es seguro y eficaz. (BII)• Tras el cambio del tratamiento los pacientes deben ser controlados estrechamente. Se recomienda determinación de carga viral a las 2-4 semanas de haber realizado el cambio de TAR. (B-III)
Cambio a pautas “long-acting”

- A pesar de la existencia de estudios que demuestran su eficacia y seguridad en pautas de cada 4 o 8 semanas administradas a adolescentes de más de 12 años y 35 kg de peso, la combinación de cabotegravir-rilpivirina inyectable no está aprobada en el momento de la publicación de estas recomendaciones para pacientes pediátricos en nuestro país ni por la EMA, pero sí por la FDA.

Simplificación del TAR

- Las terapias duales y/o monoterapias no están recomendadas en el paciente pediátrico. La terapia dual deberá ser excepcional, con el objetivo principal de evitar toxicidad asociada a ITIAN, y de manera individualizada (B-III).

4.1. Objetivos del cambio de un régimen de TAR eficaz

El cambio de un régimen de TAR eficaz, capaz de mantener la CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos seis meses, puede ser debido a motivos tales como:

- Simplificación de número de comprimidos, de dosis o de intervalos para mejorar la adherencia.
- Mejorar la potencia del régimen, su tolerabilidad y disminuir su toxicidad a corto y largo plazo.
- Cambio en los requerimientos de comida o líquidos.
- Minimizar las interacciones farmacológicas.
- Adaptación a régimen de vida, sobre todo en adolescentes.
- Reducir costes.

El TAR debe ser evaluado regularmente para su optimización. Con el crecimiento y desarrollo del niño aumentan las posibilidades terapéuticas gracias a la capacidad de deglutir comprimidos y a las indicaciones terapéuticas de antirretrovirales en edades posteriores. Cualquier cambio de TAR eficaz comparte el objetivo común y fundamental de mantener la CVP indetectable sin comprometer el futuro de otras alternativas terapéuticas.

4.2. ¿Cuándo se debe cambiar un régimen de TAR eficaz?

El cambio es preventivo o proactivo cuando se realiza para evitar desarrollo de toxicidad grave o irrecuperable con el régimen actual. El cambio sería reactivo cuando se realiza con uno de los objetivos referidos en el epígrafe anterior. Antes del cambio es

preciso revisar el historial de tratamiento del paciente (respuesta virológica, resistencias y efectos adversos).

4.3. Consideraciones virológicas acerca del cambio de un régimen de TAR eficaz

En pacientes sin historia de fracasos virológicos, un nuevo TAR mantendrá con mucha frecuencia la carga viral suprimida. Sin embargo, es necesario hacer un estudio detallado de los TAR recibidos, los fallos virológicos previos y resistencias acumuladas. Es necesario, así mismo, conocer la capacidad del paciente para tolerar el nuevo régimen.

4.4. Cambio de FAR de la misma clase

4.4.1. ITIAN

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
ABC cada 12 horas	Edad \geq 3 meses	ABC cada 24 horas
3TC cada 12 horas	Edad \geq 3 años	3TC cada 24 horas
	Desde el nacimiento (a término), cualquier peso	FTC cada 24 horas
ZDV cada 12 horas	Edad \geq 1 mes	ABC cada 12 horas
	Edad \geq 3 meses	ABC cada 24 horas
	Edad \geq 2 años y peso \geq 10Kg	TDF
	Edad \geq 2 años y Peso \geq 14 kg	TAF FTC/TAF ¹
TDF cada 24 horas	Edad \geq 6 años y peso $>$ 25 kg	TAF ² cada 24 horas
ZDV + 3TC cada 12 h	Edad \geq 3 meses	ABC + 3TC cada 24 horas
ABC + 3TC	Peso $>$ 25 kg	ABC/3TC cada 24 horas
TDF + FTC	Edad \geq 6 años y Peso \geq 25 kg	TAF/FTC ³ cada 24 horas

¹FTC/TAF en CDF con BictegravirPD®. ²TAF en CDF de Genvoya®, Biktarvy®, Symtuza® y Odifsey®, y en comprimidos de TAF/FTC Descovy® en mayores de 12 años y $>$ 35 kg de peso.

La simplificación de ABC y 3TC a una dosis única diaria en niños y adolescentes que reciben dosis cada 12 horas es una estrategia eficaz y segura¹. El estudio IMPAACT P1106 y dos estudios observacionales^{2,3,4} confirman la seguridad del uso de ABC en lactantes $<$ 3 meses. Basados en estos datos se podría considerar su uso en lactantes \geq 1 mes y $<$ 3 meses consultando con especialista. TDF poder ser una alternativa en

niños HLA-B*5701 positivos y poca tolerancia a ZDV. TAF es una alternativa eficaz y segura a TDF en niños, y aun cuando dispone de una presentación pediátrica aprobada por la FDA en EEUU para pacientes ≥ 6 años y ≥ 25 kg⁵, no está disponible en España ni Europa. La dosificación pediátrica TAF15mg/FTC120 mg (Descovy PD[®]), está incluida en el CDF de Biktarvy PD[®] (BIC30mg/TAF15mg/FTC120mg), y en presentaciones de CDF con indicación para adolescentes: Biktarvy[®] y Genvoya[®] si el peso es >25 kg, y Odefsey[®] si peso ≥ 35 Kg, o Symtuza[®] si peso ≥ 40 Kg. Las formulaciones de Descovy[®] (TAF 25 mg/FTC 200mg) o Descovy[®] (TAF10 mg/FTC200 mg) en pacientes que incluyen en su pauta inhibidores de la proteasa potenciados, tienen indicación, según ficha técnica en pacientes de edad ≥ 12 años y peso ≥ 35 Kg de peso.

4.4.2. ITINN

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
NVP o EFV	Edad ≥ 12 años y Peso ≥ 35 kg	RPV cada 24 horas Doravirina cada 24 horas

RPV puede producir menor toxicidad lipídica y menos alteraciones neuropsiquiátricas, requiere no obstante que el paciente tenga una carga viral <100.000 copias/ml y del sueño que EFV.

4.4.3. IP

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
LPV/r dos veces al día	Edad ≥ 3 meses y peso ≥ 15 kg	ATV/r cada 24 horas
	Edad ≥ 3 años y peso ≥ 15 kg	DRV/r

La administración de LPV/r en pauta de una vez al día en pacientes estables que la reciben cada 12 horas no se debe recomendar, salvo en circunstancias excepcionales en adolescentes, cuando no se puedan utilizar los fármacos anteriores. Diferentes estudios han demostrado una AUC de LPV/r significativamente menor en pautas cada 24 horas^{6,7}.

El cambio de LPV/r a ATV/r o DRV/r ofrece una mejoría en el perfil lipídico con un descenso en el colesterol total y en el cociente colesterol total/HDL-colesterol en niños y adolescentes⁸ además de ser una pauta más sencilla con menor número de comprimidos.

ATV/r ha demostrado su eficacia virológica en niños de 3 meses a 6 años, con peso ≥ 15 Kg (PRINCE 1)⁹. En este grupo de edad, a pesar de contar con su indicación, el hecho de no disponer en la actualidad en nuestro país de su formulación en sobres, y tampoco de ritonavir en solución oral, hace que no pueda prescribirse. La formulación en capsulas, está indicada en mayores de 6 años y peso ≥ 15 Kg (capsulas de 200 mg entre 15 y <35 kg y de 300 mg si peso ≥ 35 Kg junto a comprimidos 100 mg de ritonavir). En este grupo de edad consideramos atazanavir/r como alternativa por la dificultad de la posología en pacientes que no alcancen el peso para su administración en forma de cápsulas una vez al día.

La administración de DRV/r en niños ≥ 3 años hasta los 12 años, puede pautarse una vez al día en pacientes naïve, sin experiencia previa a antirretrovirales y sin evidencia de mutaciones basales a este fármaco. Autorizado por la FDA si el peso es en mayor de 10 kg, no obstante, el hecho de que deba ser asociado a ritonavir determina que sólo pueda administrarse si el peso es ≥ 20 Kg (DRV 375 mg + ritonavir 100 mg, dos veces al día para peso entre ≥ 20 kg y <30 Kg y DRV450 mg + RTV 100 mg dos veces al día, si peso >30 Kg y <40 Kg). La EMA establece la indicación de DRV en pacientes con peso ≥ 15 kg (DRV 600 mg junto con ritonavir 100 mg, una vez al día).

4.4.4. Inhibidores de integrasa

FAR y pauta	Requerimiento	Cambio de FAR y/o pauta
RAL/ 12 horas	Edad ≥ 1 mes y peso < 14 kg	DTG una vez al día
	<ul style="list-style-type: none"> Edad \geq y peso para DTG y Edad 2 años y peso ≥ 14 kg 	<ul style="list-style-type: none"> DTG una vez al día BIC en CDF, una vez al día
CDF: EVGc/TAF/FTC/24 h		DTG o BIC (CDF)

DTG o BIC presentan mayor barrera genética a las resistencias que RAL o EVG/c. Se pueden dosificar cada 24 horas si no existe resistencia documentada o historia de fallo terapéutico previo a inhibidores de la integrasa.

Referencias

1.- Musiime V, Kasirye P, Naidoo-James B, et al. Once vs twice daily abacavir and lamivudine in African children. AIDS. 2016 jul 17; 30:1761-70.

2.- Cressey TR, Bekker A, Cababasay M, et al. Abacavir safety and pharmacokinetics in normal and low birth weight infants with HIV. Abstract #843. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020. Boston, MA. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/abacavir-safety-and-pharmacokinetics-in-normal-and-low-birth-weight-infants-with-hiv/>.

3.- Bekker A, Decloedt EH, Slade G, et al. Single dose abacavir pharmacokinetics and safety in neonates exposed to human immunodeficiency virus (HIV). Clin Infect Dis. 2021;72(11):2032-2034.

4.- Bekker A, Capparelli EV, Violari A, et al. IMPAACT P1106 team. Abacavir dosing in neonates from birth to 3 months of life: a population pharmacokinetic modelling and simulation study. Lancet HIV. 2022 Jan;9(1): e24-e31.

5.- O'Rourke J, Townsend CL, Milanzi E, et al. Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide in children and adolescents living with HIV: a systematic review. J Int AIDS Soc. 2023 Feb;26(2): e26037.

6.- Chokephaibulkit K, Nuntarukchaikul M, Phongsamart W, et al. Once- versus twice-daily lopinavir/ritonavir tablets in virologically suppressed, HIV-infected, treatment-experienced children: comparative pharmacokinetics and virological outcome after switching to once-daily lopinavir/ritonavir. J Antimicrob Chemother 2012; 67:2927-31.

7.- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. AIDS. 2015; 29:2447-57.

8.- Jao J, Yu W, Patel K, et al. Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. HIV Medicine.2018;19:175-83.

9.- Strehlau R, Donati AP, Arce PM, et al. PRINCE-1: safety and efficacy of atazanavir powder and ritonavir liquid in HIV-1-infected antiretroviral-naïve and -experienced infants and children aged ≥3 months to <6 years. J Int AIDS Soc. 2015 Jun 10;18(1):19467.

4.5. Cambio de FAR de distinta clase

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

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

Será muy importante valorar todos los tratamientos antirretrovirales recibidos previamente e interpretar correctamente los estudios de resistencias realizados antes de realizar el cambio. Además, se recomienda un control clínico y analítico a las 2-4 semanas del cambio de FAR. Se priorizará siempre que sea posible un cambio a un solo comprimido al día, a pesar de una evidencia menor en pediatría para esta recomendación, respecto a los adultos ^{1,2}.

4.5.1. IP a ITINN

Los datos aportados por el estudio NEVEREST 3 demuestran que es seguro el cambio de pacientes expuestos a NVP como parte de la profilaxis de la transmisión materno-infantil (PTMH) del VIH y que están recibiendo LPV/r como parte de su TAR a un régimen basado en EFV^{3,4}. Resultados similares aporta un estudio de Kuhn L *et al.* que demuestra la posibilidad de un régimen basado en NVP en pacientes que la habían recibido como parte de la PTMH y actualmente recibían tratamiento con LPV/r⁵. Estos datos han sido refrendados en una revisión reciente de la biblioteca Cochrane⁶.

En este mismo sentido, existen datos que demuestran un mejor perfil lipídico en pacientes que cambian de una pauta basada en LPV/r a una basada en NVP⁷⁻⁹. Igualmente, el estudio NEVEREST 2 demuestra que el crecimiento y la recuperación o reconstitución inmune de los pacientes que cambiaron a un régimen basado en NVP fueron mejores que los que siguieron recibiendo LPV/r¹⁰. Existen datos similares para el cambio a EFV a partir de una pauta basada en IP¹¹.

Un ensayo clínico abierto ha demostrado que el cambio desde dos ITIAN más un IP/p a RPV/FTC/TDF es seguro virológicamente y se asocia a una mejoría en el perfil lipídico ¹². También hay datos de seguridad y efectividad del cambio a RPV/FTC/TDF proveniente de estudios observacionales en niños y adolescentes ¹³.

4.5.2. IP e ITINN a inhibidores de la integrasa

Aunque los datos en pacientes pediátricos son escasos, la utilidad demostrada en algunos estudios con pacientes adultos, llevan a las guías americanas a proponer la posibilidad de cambiar pautas basadas en LPV/r a pautas con **RAL, DTG o BIC** siempre con dos ITIAN en niños pequeños debido a su mejor palatabilidad y mejor perfil lipídico, teniendo en cuenta las nuevas edades de aprobación de **DTG en mayores de 4 semanas, y BIC en CDF en niños de edad ≥ 2 años y peso igual o superior a 14 kg**¹⁴.

Del mismo modo, el cambio de un régimen basado en EFV a un régimen que incluía un inhibidor de integrasa, RAL o EVG, se ha asociado también con una disminución de los síntomas neuropsiquiátricos en adultos^{15,16}.

Aunque no se trata de un ensayo de cambio, los resultados del estudio aleatorizado y controlado de DTG una vez al día en más de 700 adolescentes menores de 18 años versus terapia estándar (ODYSSEY) en ocho países que iniciaron DTG como primera o segunda línea apoyan el cambio de IP o ITINN a Dolutegravir. La terapia mostró resultados virológicos y clínicos superiores en niños asignados a la optimización con TAR basado en DTG en comparación con aquellos en el tratamiento estándar (régimenes basados en IP o ITINN), lo que contribuye a la evidencia que respalda la optimización con régimenes basados en DTG¹⁷. De manera similar, un estudio retrospectivo de seis países africanos que informó sobre 2.655 niños de 0 a ≤19 años demostró niveles elevados y mantenidos de supresión viral en niños optimizados desde régimenes basados en NNRTI e IP hasta régimenes basados en DTG¹⁸.

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

4.5.3. Cambio a pautas “long-acting”

A pesar de ser una estrategia interesante que puede suponer un cambio de familias a partir del tratamiento previo y de la existencia de estudios que demuestran su eficacia y seguridad en pautas de cada 4 o 8 semanas administradas a adolescentes de más de 12 años y 35 kg de peso¹⁹, la combinación de cabotegravir-rilpivirina inyectable no está aprobado para pacientes pediátricos en nuestro país, aunque se podría considerar su utilización en aquellos adolescentes en los que se considere necesario esta pauta para mejorar la adherencia, dado que está aprobada en este grupo de edad por la FDA.

Referencias

- 1.- Griffith DC, Farmer C, Gebo KA, et al. Uptake and virological outcomes of single- versus multi-tablet antiretroviral regimens among treatment-naive youth in the HIV research network. *HIV Med.* 2019; 20(2):169-174.
- 2.- Natukunda E, Gaur A, Kosalaraksa P, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolescent Health.* 2017;1(1):27-34.

- 3.- Coovadia A, Abrams EJ, Strehlau R, et al. Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy Among Nevirapine-Exposed HIV-Infected Children in South Africa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314:1808-17.
- 4.- Murnane PM, Strehlau R, Shiao S, et al. Switching to efavirenz versus remaining on ritonavir-boosted lopinavir in HIV-infected children exposed to nevirapine: long-term outcomes of a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 477-485.
- 5.- Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 521-30.
- 6.- Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, et al. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 22;5: CD004772.
- 7.- Strehlau R, Coovadia A, Abrams EJ, et al. Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: 369-76.
- 8.- Arpadi S, Shiao S, Strehlau R, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child*. 2013; 98:258-64.
- 9.- González-Tomé MI, Ramos Amador JT, Peña MJ, et al. Outcome of protease inhibitor substitution with nevirapine in HIV-1 infected children. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 144.
10. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1082-1090.
- 11.- Bhumbra N, Ma JF, et al; First Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics*. 2003; 111: e275-81.
- 12.- Palella FJ, Jr., Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA suppressed participants. *AIDS* 2014; 28:335-44.
- 13.- Falcon-Neyra L, Palladino C, Navarro Gómez ML, et al. Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients: A multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3842.
- 14.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Actualización diciembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Diciembre 2024.
- 15.- Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011; 25: 1481-7.
- 16.- Pozniak A, Flamm J, Antinori A, et al. Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. *HIV Clin Trials*. 2017; 18: 141-148.
17. Turkova A, White E, Mujuru HA, et al. Dolutegravir as first- or second-line treatment for HIV-1 infection in children. *N Engl J Med*. 2021;385(27):2531-2543.
18. Bacha Jea. The fast and the continuous: dolutegravir-based antiretroviral therapy achieves impressive viral load suppression in CALHIV in the short- and long-term. Presented at: AIDS 2022. Disponible en: <https://programme.aids2022.org/Abstract/Abstract/?abstractid=2849>
19. Gaur AH, Capparelli EV, Calabrese K, et al; IMPAACT 2017 Collaborators; IMPAACT 2017 Team. Safety and pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir or long-acting injectable rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative, dose-finding study. *Lancet HIV*. 2024 Apr;11(4): e211-e221.

4.6. Otras estrategias de simplificación

En la actualidad, las recomendaciones de inicio de tratamiento en adultos incluyen una terapia dual (DTG/3TC). Las estrategias de simplificación a terapias duales (biterapias) o monoterapias resultan atractivas por su potencial mejora en la adherencia, reducción de toxicidad y disminución de costes. Aunque en la actualidad se encuentran en marcha ensayos clínicos en niños¹, aun no se dispone de la evidencia necesaria, por lo que se considera que estas estrategias se deben reservar para casos concretos. Las estrategias que incluyen menos de tres fármacos y con mayor experiencia:

- **Terapia dual DTG/3TC:** esta combinación ha demostrado no inferioridad en ensayos clínicos de simplificación y de inicio de TAR en adultos^{2,3}. Actualmente es la única biterapia que se considera una opción adecuada para reducir toxicidad en el adulto² (A-I) * y hay estudios en curso evaluando esta estrategia en niños¹.

- **Terapias duales IP + 3TC:** El paso de triple terapia basada en IP/r + 2ITIAN a terapia dual con a DRV/r + 3TC o ATV/r+ 3TC ha demostrado no inferioridad^{4,5}, por lo que se considera una opción adecuada para reducir toxicidad en el adulto (C-I) **. No se dispone de datos pediátricos.

- **Terapia dual DTG/RPV:** En pacientes adultos, con HBsAg negativo, en supresión virológica y sin fracaso previo, el cambio desde triple terapia con 2ITIAN + IP/INI/ITNN a terapia dual con DTG/RPV ha demostrado no inferioridad y es una opción adecuada (A-I)⁶. Aun cuando no se dispone de información en población pediátrica, estos datos podrían ser extrapolables en casos seleccionados de adolescentes.

- La combinación **DTG + DRV/r** se ha usado fundamentalmente en presencia de resistencias previas con buenos resultados en adultos^{7,8} y un ensayo en niños mayores de 6 años, en supresión virológica y sin resistencias previas a INIs.⁹

- **Monoterapia:** la monoterapia con DRV/r o LPV/r o DTG no ha demostrado no inferioridad en adultos^{10,11}, y la experiencia en pediatría se limita a series de casos^{12,13,14}. Actualmente no se considera una opción de tratamiento adecuada^{3,4}.

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

** Esta opción requiere que el paciente no presente infección crónica por el VHB, que se encuentre en situación de indetectabilidad durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones

de resistencia en el gen de la proteasa, o antecedente de fallos virológicos previos con IP potenciado o con 3TC.

Referencias

1.- <https://doi.org/10.1186/ISRCTN17157458>

2.- Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393(10167): 143-155.

3.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización Julio 2020. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.mscbs.gob.es%2Fciudadanos%2FenfLesiones%2FenfTransmisibles%2Fsida%2Fdocs%2FDocumento1_de_TAR_2020.pdf&clen=3158357&chunk=true

4.- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother* 2016; 72: 246-53.

5.- Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 2112-18.

6.- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-ritonavir for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*.2018; 391(10123): 839-849.

7.- Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. *BMC Infect Dis*. 2017 Sep 30; 17(1):658.

8.- Pinner CD, Kümmerle T, Schneider J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir with Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug 13;7(9): ofaa356.

9.- Compagnucci A, Chan MK, Saïdi Y, et al. SMILE-PENTA17-ANRS 152 Trial Group. Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor sparing regimen with once daily integrase inhibitor plus boosted darunavir is non-inferior to standard of care in virologically suppressed children and adolescents living with HIV - Week 48 results of the randomised SMILE Penta-17-ANRS 152 clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Jun 2; 60:102025.

10.- Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med* 2012; 13: 398-405.

11.- Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The lancet HIV* 2015; 2: e417-26.

12.- Neth O, Falcon-Neyra L, Ruiz-Valderas R, et al. Simplified human immunodeficiency virus maintenance therapy in virologically suppressed children with Ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 917.

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

14.- Bunupuradah T, Panthong A, Kosalaraksa P, et al. Simplifying antiretroviral therapy to lopinavir/ritonavir monotherapy did not improve quality of life and therapy adherence in pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30: 260-265.

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

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

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

5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• Se deben evaluar y abordar las causas del fracaso del tratamiento antirretroviral (ARV), que incluyen mala adherencia, resistencia a los fármacos, mala absorción de los medicamentos, dosis inadecuadas e interacciones medicamentosas. (AII)• Los pacientes con criterios de fallo virológico (CV detectable, después de 6 meses de TAR), requieren de una intervención urgente, especialmente con respecto a asegurar la mejor adherencia posible. Debe realizarse un test de resistencias, cuando el paciente está tomando el TAR con el que ha fracasado. (A-I)• El cambio del TAR por fallo virológico debe efectuarse lo antes posible, precozmente para evitar la acumulación de mutaciones de resistencia, especialmente si incluye FAR con baja barrera genética (ITINN y RAL). (A-I)• La elección del nuevo TAR debe basarse en la historia de tratamientos previos y las pruebas de resistencia disponibles. (A-I)• El nuevo régimen debe incluir un mínimo de 2 e idealmente 3 fármacos activos (según historia de pruebas de resistencia) de 2 familias distintas. (A-I)

- El objetivo del nuevo TAR, después del fracaso es lograr y mantener la supresión virológica, que se define como una carga viral plasmática que está por debajo de los límites de detección medidos mediante ensayos de alta sensibilidad con límites inferiores de cuantificación de 20 copias/ml a 75 copias/ml. **(A-I)**
- Si no es posible suprimir completamente la replicación viral, el objetivo será prevenir el deterioro clínico, preservar o restaurar la función inmune y evitar la selección de nuevas resistencias. **(A-II)**
- En pacientes en FV sin opciones terapéuticas, se desaconsejan esquemas basados únicamente en ITIANs, suspender el TAR, o añadir un solo fármaco activo al régimen en fracaso. **(A-II)**
- Los pacientes en fracaso requieren para la elección de una nueva pauta de una exhaustiva evaluación y se recomienda solicitar consejo a un especialista pediátrico en VIH o a la clínica virtual que se ha constituido para este fin: <https://www.seipweb.es/creacion-de-la-clinica-virtual-de-vih-de-corispe> **(AIII)**

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

5.1. Definiciones:

- **Fracaso virológico (FV):** se define como una CVP por el encima del nivel de detectabilidad, según la técnica utilizada, en general >50 copias de ARN-VIH/ml confirmado a los 6 meses desde el inicio del TAR¹. Los lactantes con carga viral basal muy elevada pueden requerir más de 6 meses de TAR para conseguir un control completo de la replicación viral, a pesar de lograr un descenso de la carga viral $>1 \log_{10}$ ². Por ello, si la CVP va disminuyendo, no se tomarán medidas suplementarias, pero se realizará un seguimiento cercano de estos pacientes hasta que consigan la supresión virológica¹. También cuando, tras alcanzar la indetectabilidad, la CVP vuelve a ser >200 copias/ml en dos determinaciones consecutivas (separadas por 3-6 meses y tras optimizar la adherencia al TAR)¹⁻³.
- **Repuntes virológicos transitorios o “blips”:** son niveles de viremia siempre <200 copias/ml, detectados de forma aislada⁴. En este caso es recomendable repetir una CVP dentro de un periodo inferior a 4 semanas para confirmar

supresión, así como evaluar la adherencia y la barrera genética del TAR³. Las CVP entre 50 y 200 copias/ml (viremias de bajo grado) de forma repetida pueden estar asociadas con un riesgo elevado de fracaso virológico futuro¹.

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

5.2. Factores determinantes del fracaso virológico.

- **Factores dependientes del paciente:** la falta de adherencia al tratamiento es el factor más importante ^{1,3,6}, y deberá sospecharse ante un rebrote importante en la carga viral y viremias fluctuantes sin detectar mutaciones de resistencia. Se deberá igualmente confirmar que la prescripción es adecuada y el paciente y/o sus cuidadores han comprendido la pauta del TAR.
- **Factores relacionados con el fármaco:** la potencia del régimen terapéutico y su barrera genética, la falta de niveles en sangre por malabsorción, interacciones con otros fármacos (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>) o relacionadas con la alimentación y la dosificación errónea.
- **Factores que dependen del VIH:** la presencia de resistencia a los FAR, pudiendo ser transmitida también de forma vertical.

5.3. Objetivos del TAR tras el fracaso virológico

El objetivo terapéutico del TAR es conseguir la supresión viral intentando no limitar opciones terapéuticas futuras. Después de haber actuado sobre una posible falta de adherencia, si un paciente en TAR no tiene suprimida la CVP, se deberá modificar el esquema terapéutico lo antes posible.

5.4. Estrategias para mejorar el éxito de los TAR de rescate

5.4.1. Revisar régimen de TAR

Revisar el TAR teniendo en cuenta tanto la potencia esperada, la barrera genética como la historia genotípica que esté disponible³. Una óptima simplificación del TAR (una toma

diaria, formulación sencilla) asegurando la mayor barrera genética posible, facilitará tanto la adherencia como la supresión viral.

5.4.2. Facilitar la adherencia al TAR e identificar factores de mal cumplimiento

Antes de iniciar el TAR de rescate hay que identificar y solucionar las causas de mala adherencia. Según éstas, se pueden proponer estrategias como el pastillero semanal o alarmas, además de un abordaje psicológico que puede incluir el acompañamiento por pares. Se podría optar por una terapia directamente observada (TDO) domiciliaria⁷, en colaboración con los centros de atención primaria, con la Cruz Roja o en régimen de ingreso hospitalario⁸. También es de utilidad realizar un entrenamiento en la manera de tragar los comprimidos⁹. El nuevo TAR debe ser potente, cómodo y bien tolerado, y deberá supervisarse el cumplimiento de este en cada uno de los controles.

5.4.3. Pruebas de resistencia.

Los estudios genotípicos de resistencia mejoran la eficacia del TAR de rescate y deben solicitarse siempre que estén disponibles en el paciente en FV. En aquellos casos en los que se disponga de estudios genotípicos previos es muy importante valorar la suma de todos los genotipos (genotipo acumulado o histórico). Para realizar el genotipado de VIH es preferible disponer de una muestra con una CVP >200-500 copias/ml³, idealmente mientras el paciente recibe el TAR con el que ha fracasado. Actualmente se dispone de otras pruebas como el *Índice ponderado (score) de resistencia* genotípica para cada fármaco. Estos *scores* son accesibles en Internet (<http://hivdb.stanford.edu/>; www.retic-ris.net). La interpretación de las pruebas de resistencia genotípicas depende del número, tipo y patrón de mutaciones de resistencia (MR) seleccionadas y deben ser evaluados con un experto.

5.4.4. Revisar el historial terapéutico del paciente.

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

5.4.5. Monitorización de concentraciones plasmáticas de FAR.

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

Referencias

1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Actualización 19 de Diciembre 2024 Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Diciembre 2024.

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

3- PENTA Guidelines 2023. EACS Guidelines version 12.0-October 2023.

4.- Lee KJ, Shingadia D, Pillay D, et al. Transient viral load increases in HIV-infected children in the U.K. and Ireland: what do they mean? Antivir Ther 2007;12: 949-56.

5.- Fraaij PL, Verweel G, van Rossum AM, et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005 ;40 :604-8.

6.- Palladino C, Briz V, Bellón JM, et al. CoRISpeS-Madrid Cohort Working Group. Determinants of highly active antiretroviral therapy duration in HIV-1-infected children and adolescents in Madrid, Spain, from 1996 to 2012. PLoS One. 2014;9: e96307.

7.- Gaur AH, Belzer M, Britto P, et al. Directly observed therapy (DOT) for nonadherent HIV-infected youth: lessons learned, challenges ahead. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010;26:947-53.

8.- Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, et al. Multidisciplinary, inpatient directly observed therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study. AIDS Patient Care STDS 2006; 20:275-84

9.- Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. Pediatrics. 2007;119: e893-9.

5.5. Escenarios clínicos del fracaso virológico

5.5.1. Fracaso virológico precoz

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

5.5.2. Fracaso virológico avanzado

Es el que ocurre en el paciente que ha recibido más de 2 líneas de TAR, siendo común identificar MR para ITIAN, ITINN e IP, lo que se denomina fracaso a las tres

familias clásicas. Afecta al 12% de niños a los 5 años del inicio del TAR, prevalencia que dobla a la del adulto¹.

5.5.3. Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas

En pacientes multitratados, los sucesivos fracasos terapéuticos conducen a la selección de MR que imposibilitan el diseño de una combinación de TAR capaz de suprimir la replicación viral; puesto que no se dispone de 2 FAR activos. Afortunadamente, esta es una situación infrecuente en la edad pediátrica. Además, el FV no suele acompañarse de un deterioro clínico e inmunológico de forma rápida si la CVP permanece por debajo de las 10.000-20.000 copias/ml.

En este contexto, el objetivo será evitar la progresión clínica e inmunológica. Debe mantenerse un TAR cómodo, poco tóxico, que disminuya la capacidad replicativa del VIH y no genere nuevas MR. Debe cambiarse a un TAR supresor en cuanto sea posible. Los niños en esa situación deberían poder beneficiarse del empleo de fármacos nuevos a través de ensayos clínicos o como acceso expandido (por ej. fostemsavir o ibalizumab).

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

5.5.4. Estrategia terapéutica en el niño en FV

Deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- El cambio de TAR por FV debe efectuarse precozmente para evitar la acumulación de MR, especialmente ante regímenes de baja barrera genética (ITINN y RAL).³
- Intentar **garantizar una adherencia óptima. Se monitorizarán exhaustivamente adherencia y CVP en los meses siguientes al cambio.**
- El nuevo TAR incluirá un mínimo **de 3 FAR activos de 2 familias distintas, (Tabla 5)**, de acuerdo con las MR en el estudio genotípico y el historial previo de TAR.
- Se valorará combinar >3 FAR de >2 familias si el perfil de MR es sub-óptimo para ITIANs. En presencia de MR a ITIAN, se prefiere la combinación 3TC o FTC, junto con TDF o TAF, según ficha técnica, toxicidades previas y comorbilidades, y disponibilidad de combinaciones de dosis fija. Incluso en presencia de la MR M184V, que confiere resistencia a 3TC y FTC, pero aumenta

la sensibilidad a TDF y ZDV. Excepcionalmente, se puede sustituir TDF o TAF, por ZDV.

- Se priorizarán las combinaciones de dosis fija (ver *Fichas de Medicación Antirretroviral de Uso en Pediatría*), que facilitan la adherencia, y los FAR con alta barrera genética (DRV potenciado; DTG o BIC). DTG se ha mostrado superior a combinaciones con ITINN o IP potenciado⁴. Actualmente, DTG está aprobado en comprimidos dispersables a partir de 3kg y 4 semanas de vida; se dispone también de CDF dispersables de ABC/3TC/DTG (60/30/5 mg), aprobadas entre 14-25 kg. La CDF de TAF/FTC/BIC (25/200/50 mg) está aprobada a partir de los 25kg, mientras que la TAF/FTC/BIC (15/120/30 mg) lo está a partir de los 2 años y 14-25kg.
- Es muy recomendable consultar con expertos.

Tabla 5. Estrategias terapéuticas en pacientes pediátricos en situación de fracaso virológico del TAR asociado a mutaciones de resistencia.

TAR previo	Nuevo TAR
ITIAN + 1 ITINN	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ITIAN + INI de alta barrera genética (DTG o BIC) o • IP potenciado (DRV/r)⁵
2 ITIAN + 1 IP potenciado	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ITIAN + INI de alta barrera genética (DTG o BIC) o • Mantener/cambiar IP potenciado (preferiblemente DRV/r) si las MR lo permiten*. • Solo excepcionalmente podría considerarse una opción un ITINN, si las otras opciones no son posibles y se garantiza la adherencia.
2 ITIAN + 1 INI	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ITIAN + 1 IP potenciado (preferiblemente DRV/r) o • DTG o BIC en ausencia de MR⁸. • Solo excepcionalmente podría considerarse una opción un ITINN, si las otras opciones no son posibles y se garantiza la adherencia.
Fracaso virológico avanzado	<p>Combinación que incluya al menos 3 FAR activos según estudio de MR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente 1-2 ITIAN + 1 INI de alta barrera genética (DTG o BIC) + IP potenciado (DRV/r);

	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar incluir ITINN u otros FAR/familias# si no se alcanzan 3 FAR activos
--	---

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

‡En FV a INI con ciertas MR (Q148 y ≥ 2 otras MR a INI), DTG debe administrarse dos veces al día.

#Enfuvirtida (ENF o T20; vía subcutánea); maraviroc (MVC; antagonista coreceptor CCR5, debe comprobarse previamente el tropismo del virus⁶); otros ITINN: etravirina (ETR), rilpivirina (RPV) o doravirina (DOR), que pueden ser activos ante virus resistentes a EFV/NVP^{7,8}.

Referencias

1.- PLATO II. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 377: 1580-7.

2.- Agwu AL, Warshaw MG, McFarland EJ, et al. Decline in CD4 T lymphocytes with monotherapy bridging strategy for non-adherent adolescents living with HIV infection: results of the IMPAACT P1094 randomized trial. *PLoS One*. 2017; 12: e0178075.

3.- PENPACT-1 Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 273-83.

4.- Turkova A, White E, Mujuru HA, et al. Dolutegravir as first- or second-line treatment for HIV-1 infection in children. *N Engl J Med*. 2021;385(27):2531-2543.

5.- Paton NI, Musaazi J, Kityo C, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2022; 9: e381-e393.

6.- Agwu AL, Yao TJ, Eshleman SH, et al. Phenotypic co-receptor tropism in perinatally HIV-infected youth failing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35:777-81.

7.- Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med*. 2008; 9:883-96.

8.- MacBrayne CE, Rutstein RM, Wiznia AA, et al. Etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected children 1 year to less than 6 years of age. *AIDS*. 2021; 35:1413-1421.

6. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Recomendaciones

Adherencia:

- Las estrategias para maximizar la adherencia deben discutirse antes y/o en el momento de iniciar TAR y nuevamente antes de cada cambio de pauta. **(A-III)**
- Se deben evaluar y promover el cumplimiento terapéutico en cada visita, y se deben explorar continuamente estrategias para mantener y/o mejorar la adherencia. **(A-III)**
- Además del control de la carga viral, se debe utilizar al menos otro método para medir la adherencia al TAR. **(A-III)**
- Siempre que sea posible, se deben prescribir regímenes antirretrovirales de una vez al día y reducir en lo posible el número de comprimidos. **(A-II)**
- Con este fin, se deben elegir fármacos con los menores efectos secundarios posibles. **(B-III)**
- Debe historiarse de forma minuciosa al paciente y padres o cuidadores para detectar precozmente los efectos secundarios al TAR y replantear un nuevo esquema de tratamiento si precisa. **(B-II)**

Toxicidad:

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

6.1. Adherencia

La adherencia al TAR es el determinante principal para conseguir una supresión virológica mantenida que garantice una mayor supervivencia y calidad de vida a los pacientes. Se define como una buena adherencia a la toma de medicación, cuando el

TAR se cumple en un 95% de las tomas. Existen diferentes métodos para evaluar la adherencia¹⁻⁵.

- Monitorización de la carga viral: se debe monitorizar con mayor frecuencia tras iniciar o modificar la pauta de TAR.
- Evaluar dosis perdidas: preguntando al paciente o cuidador directamente acerca del número de dosis olvidadas en un periodo definido.
- Analizar acerca del número y frecuencia de los fármacos que incluye la pauta.
- Evaluar posibles dificultades para la administración de la medicación.
- Emplear la telemedicina para monitorizar y dar apoyo a la hora de administrar el TAR
- Determinar las concentraciones de ARV en plasma en muestra de sangre seca. No de forma rutinaria.
- Registro de farmacia: no permite comprobar ingesta, pero es un método sensible y válido.

ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA EN SITUACIONES ESPECIALES

- **Uso de alertas electrónicas o aplicaciones de telefonía móvil.** Los CDC disponen de una app gratuita en su sitio web (*CDC Every Dose Every Day mobile app*).
- **Tratamiento directamente observado**⁵, bien sea en el domicilio o a través de la telemedicina. El creciente uso de las visitas mediante telemedicina permite de forma remota tener un contacto cara a cara, lo que permite nuevas oportunidades de apoyo y visualizar directamente la manipulación y toma de TAR.
- **Apoyo por pares.** Los pares son personas formadas en el VIH, pero a diferencia de los profesionales también tienen un conocimiento de la enfermedad, por su experiencia personal. Esto hace que la persona con infección por el VIH, al conocer a otras personas en circunstancias similares a la suya, le ayude a normalizar con más facilidad su situación y tratamiento.

Referencias

- 1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
- 2.- Soler-Palacín P, Provencs AC, Martín-Nalda A, et al. Indicadores de calidad asistencial para la atención de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana, adaptados a la edad pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:160-9.
- 3.- Valdivia Vadell C, Soler-Palacín P, Martín-Nalda A et al. Evaluation of a program for assessing adherence to antiretroviral treatment. *An Pediatr* 2011; 75:380-95.
- 4.- Perrone V, Cattaneo D, Radice S, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of patients infected with human immunodeficiency virus and related health care costs: a real-life study in a large cohort of patients. *Clinic Econ Outcomes Res*. 2014; 6: 341-8.
5. Kanters S, Park JJ, Chan K, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(1): e31-e40.

6.2. Tolerabilidad y efectos adversos del TAR

Los efectos tóxicos potencialmente graves del TAR son poco frecuentes, pero producen una importante morbilidad e influyen en el cumplimiento terapéutico.

6.2.1. Toxicidad precoz o tolerabilidad¹

Toxicidad gastrointestinal

- Náuseas, vómitos y diarrea: por todos los FAR, pero principalmente por IP/r. Más habituales al inicio con frecuente mejoría progresiva en 6-8 semanas. **Náuseas y vómitos**: en casos persistentes o graves valorar uso de antieméticos o cambio de FAR. **Diarrea**: en casos persistentes o graves valorar cambio de FAR o modificaciones dietéticas, antidiarreicos como la loperamida o fibras solubles como el psyllium².
- Pancreatitis: por ITIAN o IP/r. Suspender el fármaco y no reintroducir.

Toxicidad hematológica

- Anemia (macrocítica) y neutropenia: por ZDV³, a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento. Si graves, cambiar por otro fármaco.

Toxicidad hepática (5-10%)

- Elevación de transaminasas: principalmente por NVP⁴ (aunque también por EFV, ABC, RAL, DTG y MVC²), en los primeros meses. Si hepatitis grave por hipersensibilidad, interrumpir el tratamiento. Si paciente asintomático con elevación de AST/ALT por encima de 5 veces² los valores normales, suspender el FAR potencialmente implicado.

- Aumento de la bilirrubina indirecta: por ATV⁵. No precisa suspender salvo por estética.

Toxicidad neurológica

1. Síntomas neuropsiquiátricos: principalmente por EFV^{6,7}. Afectación más frecuente: trastornos del sueño (sueños anormales o vívidos, insomnio, somnolencia), alteraciones de la coordinación cerebelar y del equilibrio, mareos, dificultad de concentración, convulsiones, cefalea, irritabilidad y nerviosismo^{2,8}. Administrar EFV por la noche, antes de ir a dormir, y mantener unas concentraciones plasmáticas por debajo de 4 mcg/ml. Muchos de los síntomas pueden resolverse o disminuir en 2-4 semanas². Otros FAR relacionados con insomnio, depresión y cefaleas son DTG⁹, RPV, RAL¹⁰, BIC² y CAB², si concentraciones plasmáticas elevadas. Si síntomas graves y persistentes, valorar cambio de medicamento.

Toxicidad cutánea

- Erupción cutánea: con cualquier FAR, pero más frecuente con ITINN y en las primeras semanas de tratamiento. Si leve, observación, pudiéndose administrar antihistamínicos en caso necesario, sin suspender el tratamiento.
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: raro, siendo NVP el más frecuentemente relacionado (0,5-1%). Suspender el FAR y no reintroducirlo².
- Síndrome de DRESS: raro, asociado principalmente a DRV, DTG, EFV, ETR, NVP, RAL y RPV. Suspender el FAR y no reintroducirlo².
- Reacciones de hipersensibilidad: sobre todo con ABC y NVP, también con ETR, MVC, DTG. Precisa suspender definitivamente el FAR. **ABC**: relacionado con la presencia de HLA-B*5701 (también HLA-DR7 y HLA-DQ3)¹¹ por lo que se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y no administrar ABC si se detecta.

6.2.2. Toxicidad crónica

Anomalías metabólicas (dislipemia, resistencia a la insulina): principalmente por IP de 1ª generación y d4T (considerar cambio por TDF o ABC). Tratamiento: medidas dietéticas y modificaciones del estilo de vida y en algunos casos uso de hipolipemiantes. En caso de resistencia a la insulina o diabetes mellitus en pacientes con ZDV, cambiar de FAR².

Anomalías de la distribución de la grasa corporal y ganancia de peso: lipohipertrofia central asociada principalmente a IP y EFV. Tratamiento: medidas dietéticas y modificación

del estilo de vida, o valorar cambio a INI. Lipoatrofia facial/periférica asociada a ITIAN timidínicos como la ZDV, con lo que la mejor estrategia es evitarlos. Aumento de peso significativo sobre todo con DTG, BIC y TAF. Tratamiento: medidas dietéticas y modificación del estilo de vida¹².

Nefrotoxicidad: principalmente por TDF¹³. Considerar cambio de FAR si se produce. TAF produce menos nefrotoxicidad que TDF.

Litiasis renal: Descrita inicialmente por IDV, se han descrito casos también en niños tratados con ATV, especialmente si asociado a TDF¹⁴. Manejo con hidratación y control de dolor. Valorar cambio de FAR.

Osteopenia/osteoporosis: principalmente por TDF, sobre todo si administrado con RTV o COBI¹⁵. También IPs (LPV, ATV) y EFV². Considerar cambio de FAR (por ejemplo, TAF en vez de TDF) y tratamiento con vitamina D3 para aumentar concentraciones séricas de hidroxiciferol a >30 ng/mL².

Toxicidad mitocondrial (hiperlactatemia y acidosis láctica): Principalmente por ITIAN (ZDV)². Determinar niveles de lactato sólo si síntomas compatibles (astenia, anorexia, náuseas), para valorar el riesgo de acidosis metabólica. Tratamiento: suspensión del ITIAN causante y seguir TAR con un régimen libre de ITIAN, o con ITIAN que no suelen asociarse a toxicidad mitocondrial (ABC, 3TC, FTC, TDF, TAF)².

Referencias

- 1.- Domingo P, Lozano F. Management of antiretroviral drug toxicity. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 ; 29 :535-44.
- 2.- Management of Medication Toxicity or Intolerance. In: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/overview-1?view=full>. [Fecha de acceso 12 de abril de 2024]
- 3.- Lahoz R, Noguera A, Rovira N, et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:376-9.
- 4.- Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 342-6.
- 5.- McDonald C, Uy J, Hu W, et al. Clinical significance of hyperbilirubinemia among HIV-1-infected patients treated with atazanavir/ritonavir through 96 weeks in the CASTLE study. *AIDS Patient Care STDS.* 2012; 26:259-264.
- 6.- Bolton Moore C, Capparelli EV, Samson P, et al. CYP2B6 genotype-directed dosing is required for optimal efavirenz exposure in children 3-36 months with HIV infection. *AIDS.* 2017;31(8):1129-1136.
- 7.- Desta Z, Gammal RS, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):726-733.

- 8.- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/efavirenz>. Consultado el 02/06/2021.
- 9.- Bossacoma Busquets F, Noguera-Julian A, Sanchez E, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine works in adolescents, but size matters. J Antimicrob Chemother. 2017; 72: 2958-2960.
- 10.- Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, et al. Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir. AIDS. 2011; 25: 725-727.
- 11.- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet. 2002; 359: 727-732.
- 12.- Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1379-1389.
- 13.- Soler-Palacín P, Melendo S, Noguera-Julian A et al. Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens. AIDS 2011; 25:171-6.
- 14.- Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2012; 55: 1262-9
- 15.- Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, et al. Tenofovir associated bone density loss. Ther Clin Risk Manag 2010; 6:41.

6.3. Interacciones farmacológicas

La mayoría de los FAR, en especial los ITINN, los IP y EVG/c, tienen un gran número de interacciones medicamentosas con posibilidad de relevancia clínica (toxicidad o fracaso terapéutico)¹. Las interacciones farmacocinéticas más importantes son debidas al impacto de algunos FAR sobre enzimas hepáticas, especialmente el citocromo p450 (IP, ITINN, INI, COBI, RTV), pero también sobre p-glicoproteínas (IP, COBI, RTV) o glucotransferasas (INI).²

Por ello, se recomienda revisar todas las posibles interacciones medicamentosas de los distintos FAR, así como al prescribir un nuevo fármaco a un paciente en TAR. Dada esta complejidad farmacológica de la infección por el VIH, puede ser importante incluir a un farmacéutico entrenado en ARV en el equipo multidisciplinar².

En este capítulo se incluye un resumen de las interacciones más relevantes los fármacos más comunes²⁻⁴ en las siguientes **Tablas 6 y 7**, debiendo complementarse con otras fuentes:

- www.hiv-druginteractions.org
- <http://www.interaccionesvih.com>
- <https://hivclinic.ca/drug-information>
- www.hivmedicationguide.com
- <http://www.aidsinfo.nih.gov/drugs>

La información relacionada con los FAR se renueva constantemente y, así, se sugiere consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias (<http://www.ema.europa.eu/>, <https://www.aemps.gob.es/>).

Referencias

1.- Hodge D, Hodel EM, Hughes E, et al. Prevalence of Potentially Clinically Significant Drug–Drug Interactions with Antiretrovirals Against HIV Over Three Decades: A Systematic Review of the Literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2023; 92(2): 97-105.

2- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Actualizado Febrero 2024. Acceso Mayo 2024.

3.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. Actualización 19/12/2024 Disponible: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Diciembre 2024.

4- HIV drug interactions website. University of Liverpool. <https://www.hiv-druginteractions.org/>

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

Fármaco	Contraindicaciones ¹	Otras interacciones potenciales ²
ITIAN		
AZT	Ribavirina	AVQ-PRG, doxorubicina, fluconazol, ganciclovir, valganciclovir, valproico
TDF	Adefovir	Cidofovir, Ganciclovir, valganciclovir, nefrotóxicos, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir
TAF	Adefovir, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan, rifampicina, rifabutina, rifapentina,	
IP	Amiodarona, bedaquilina, clopidogrel, derivados de ergotamina, flecainida, glecaprevir/pibrentasvir, hierba de S. Juan, lovastatina, midazolam VO, rifampicina, rifapentina, simvastatina, salmeterol	Anticonceptivos hormonales orales, antidepresivos tricíclicos, ART-LMF, benzodiazepinas, beta-bloqueantes, Ca antagonistas, carbamazepina, ciclosporina, claritromicina, colchicina, corticoides (excepto beclometasona inhalada o intranasal), digoxina, eslicarbazepina, etosuximida, everolimus, fenitoína, fenobarbital, fentanilo, estatinas (pitavastatina y pravastatina son los que menos interacciones presentan), isavuconazol, itraconazol, lamotrigina, mefloquina, oxcarbazepina, oxicodona, posaconazol, rifabutina (contraindicada si IP/c), sirolimus, tacrolimus, tramadol, valproico, voriconazol, warfarina
ATV/r		Antiácidos, IBP, IH2, AVQ-PRG.

ATZ/c	Atorvastatina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Antiácidos, IBP, IH2, ART-LMF
DRV/r	Everolimus	Paroxetina, sertralina, pravastatina, omeprazol
DRV/c	Carbamazepina, everolimus , fenobarbital, fenitoína,	
LPV/r		AVQ-PRG
ITINN	Hierba de S. Juan	Ca antagonistas (excepto con RPV y DOR), ciclosporina (excepto RPV y DOR), claritromicina, dexametasona, eslicarbazepina, rifabutina, sirolimus/tacrolimus/everolimus (excepto RPV y DOR)
EFV	Bedaquilina, derivados ergotamina, glecaprevir/pibrentasvir, ketoconazol , midazolam, sofosbuvir/ velpatasvir	Alprazolam, anticonceptivos hormonales, ART-LMF, AVQ-PRG, carbamazepina, clopidogrel, diazepam, estatinas (excepto pitavastatina y rosuvastatina) , etosuximida, fenitoína, fenobarbital, isavuconazol, itraconazol, lamotrigina, lacosamida , oxcarbazepina , posaconazol, rifampicina, sertralina, voriconazol, warfarina, zonisamida .
ETR	Bedaquilina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, glecaprevir/pibrentasvir, rifampicina, rifapentina, sofosbuvir/ velpatasvir	Alprazolam, ART-LMF, clopidogrel, diazepam, estatinas (excepto pitavastatina y rosuvastatina) , etosuximida, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, lacosamida , midazolam, sertralina, oxcarbazepina , warfarina, zonisamida .
NVP	Itraconazol , ketoconazol, rifampicina, rifapentina, sofosbuvir/ velpatasvir	Alprazolam, ART-LMF, carbamazepina, diazepam, estatinas (excepto fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina) , etosuximida, fenitoína, fenobarbital, fluconazol, glecaprevir/pibrentasvir , isavuconazol, lacosamida , midazolam, oxcarbazepina , sertralina, voriconazol, warfarina, zonisamida
RPV	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, IBP (RPV VO), oxcarbazepina, rifampicina, rifapentina, rifabutina (si RPV IM)	Antiácidos e IH2 (RPV VO), rifabutina (si RPV VO) , antifúngicos azoles
DOR	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina rifampicina, rifapentina	Rifabutina,
INI		Antiácidos y otros productos con Mg, Zn, Ca, Fe, Al (incluye multivitámicos y minerales) (excepto CAB IM). Eslicarbazepina
DTG	Hierba de San Juan	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, metmorfina, oxcarbazepina, rifampicina, rifapentina
RAL		Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina
EVG/c	Carbamazepina, clopidogrel, derivados de ergotamina, fenitoína, fenobarbital, Hierba de San Juan, ledipasvir/sofosbuvir, lovastatina, midazolam VO, rifabutina, rifampicina,	Antiarrítmicos, anticonceptivos orales, antifúngicos azoles, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores serotonina (menos sertralina), atorvastatina, betabloqueantes, Ca antagonistas,

	rifapentina, salmeterol, simvastatina, triazolam	corticoides, ciclosporina, colchicina, diazepam, etosuximida, everolimus/sirolimus/tacrolimus fentanilo, midazolam IV, oxcarbazepina, tramadol, warfarina.
BIC	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, oxcarbazepina, rifabutina, rifampicina, rifapentina	Metformina, dexametasona, rifampicina
CAB	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan, oxcarbazepina rifabutina (CAB IM), rifampicina, rifapentina	

¹ Fármacos contraindicados (no coadministrar)

² Precaución: consultar guías terapéuticas o ficha técnica.

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

Tabla 7. Asociaciones de FAR contraindicadas o que precisan ajuste

Combinación que precisa ajuste o monitorización	Combinación contraindicada
<ul style="list-style-type: none"> • DRV/r – EFV ¹ • LPV/r con EFV o NVP ² • DTG - ETR ³ • DTG con EFV ⁴ • ATV/r o ATV/c o DRV/r o DRV/c o LPV/r con TDF ⁵ • ATV/r o ATV/c o DRV/r o DRV/c o LPV/r con TAF⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • ATV, ATV/r o ATV/c con EFV ⁷ • ATV o ATV/r o ATV/c con NVP • ATV o ATV/c con ETR • DRV/c con EFV, ETR o NVP • EVG/c con EFV, ETR, NVP o RPV • BIC con ATV, ATV/r, ATV/c, EFV, ETR o NVP • 3TC – FTC • TDF – TAF • COBI – RTV

¹ Monitorizar estrechamente, considerar niveles. ² Aumentar dosis de LPV/r un 25% (33% si solución). ³Sólo si se combina con ATV/r, DRV/r o LPV/r. ⁴ Evitar si se sospechan resistencias a inhibidores de la integrasa. ⁵ Monitorizar toxicidad asociada a TDF. No coadministrar ATZ no potenciado con TDF (siempre con ATZ/r o ATZ/c). ⁶ Utilizar TAF 10mg ⁷ Se podría utilizar ATV/r 400mg con EFV en pacientes naïve. No administrar en pacientes experimentados.

7. SITUACIONES ESPECIALES

Recomendaciones

Infección aguda:

- Ante la sospecha de infección VIH aguda, además de métodos serológicos, se recomienda la detección de ARN VIH en sangre para confirmar el diagnóstico **(AII)**.
- Deber iniciarse TAR tan pronto como sea posible (A-I), siguiendo mismas pautas que en infección crónica y debe mantenerse de forma indefinida **(A-II)**.

Infección VIH-2

- Para el diagnóstico de infección por el VIH-2 se debe obtener un test serológico positivo para el VIH-2 y un test confirmatorio. Existen pruebas específicas de biología molecular para ello. **(A-I)**
- Los principios generales de tratamiento, control y seguimiento de los pacientes con infección por el VIH-2 deben ser los mismos que para la infección por el VIH-1. **(A-III)**
- El uso de los ITINN e inhibidores de la fusión están contraindicados para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH, por no ser activos frente al VIH-2. NVP no debe emplearse para profilaxis de la transmisión vertical ni en gestantes ni en sus recién nacidos. **(A-I)**.

Tuberculosis:

- Después de excluir enfermedad tuberculosa, todos los niños con infección por el VIH que tiene una prueba de tuberculina o IGRA positivo o aquellos que han tenido un contacto íntimo con una persona con tuberculosis (independientemente del resultado de la prueba de tuberculina o IGRA o de tratamiento previo para tuberculosis) deberían recibir tratamiento preventivo. **(A-I)**
- El tratamiento de la infección tuberculosa latente se realizará con los mismos fármacos y duración que en el caso del paciente sin infección VIH. Se consideran las posibles interacciones farmacológicas con los antirretrovirales como una consideración a la hora de elegir el mejor régimen. **(A-II)**
- El tratamiento de la enfermedad tuberculosa en niños con infección por el VIH se realizará con cuatro fármacos (HRZE) durante 2 meses (fase intensiva), seguido de 4-7 meses de HR (fase de continuación). En caso de sensibilidad conservada a fármacos de primera línea se puede evitar o interrumpir la administración de etambutol. Se recomienda realizar tratamiento directamente observado. **(A-II)**
- Se recomienda suplementar con piridoxina (1-2 mg/kg/día, dosis máxima 50 mg/día) a todos los niños con infección por el VIH que estén tomando isoniazida

(AII) o cicloserina **(AIII)**.

- En pacientes que no recibían TAR, se recomienda el inicio del TAR en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento frente a la TB. **(A-II)**
- En pacientes con infección por el VIH y meningitis tuberculosa se recomienda demorar el inicio de TAR al menos hasta las 4 semanas, eligiendo el momento óptimo según la situación clínica del paciente. **(AI)**
- Se recomienda iniciar o cambiar a un régimen TAR que incluya DTG (dosis cada 12h) en niños infectados por el VIH en tratamiento antituberculoso que incluya rifampicina. (A-I) Como tratamientos alternativos considerar EFV o RAL. **(A-II)**

Otras infecciones oportunistas:

- En niños con el VIH con IO no-TB, se empleará, habitualmente, el TAR de inicio propuesto (Ver capítulo 3). **(A-III)**
- En caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, el inicio del TAR no debe demorarse más allá de 2 semanas. **(A-III)**
- En caso de meningitis criptocócica, se debe esperar de 4 a 6 semanas para iniciar el TAR. **(A-III)**

Hepatitis B y C:

- En todos los pacientes con infección por el VIH se recomienda realizar el cribado de coinfecciones por virus hepatotropos, incluyéndose serologías para VHC y VHB. **(C-III)**
- La indicación del TAR debe priorizarse en los pacientes coinfectados por virus hepatotropos (VHC y VHB), por mayor riesgo de progresión a fibrosis y cirrosis hepática en ausencia de TAR. **(A-III)**
- **En pacientes con enfermedad hepática metabólica se recomienda usar FAR con perfil lipídico favorable (AII).**
- Los pacientes coinfectados por el VHC o VHB, deben vacunarse frente al VHA, si carecen de respuesta protectora frente VHA (Ig G VHA) y confirmar respuesta tras la inmunización. **(C-III)**
- No se contraindica ningún FAR en caso de coinfección con el VHC o el VHB si la función hepática está preservada **(B-II)**, pero se debe priorizar el uso de los menos hepatotóxicos. **(C-III)**

- El paciente con hepatitis C debe recibir tratamiento con fármacos de acción directa **independientemente de la situación virológica e histológica a partir de los 3 años (C-III)**
- El TAR del paciente coinfectado por el VIH y el VHB debe incluir FAR activos frente a ambos virus: 3TC o FTC y TDF o TAF. **(A-II)**
- Debe evitarse la interrupción de fármacos activos frente al VHB, FTC, ·TC, TDF o TAF) en pacientes coinfectados, pues puede causar reactivación de la infección por el VHB. **(A-II)**
- En el paciente coinfectado por el VHB, si el TAR debe ser modificado debido a fallo virológico y el paciente tiene una adecuada supresión de la VHB, los fármacos activos frente a éste deben mantenerse en combinación con el TAR optimizado. **(A-III)**

7.1. Infección aguda por el VIH.

Se denomina infección aguda (IAVIH) a la fase inicial de la enfermedad tras el contagio y hasta la aparición de anticuerpos VIH (Ac-VIH). Durante este periodo se produce una replicación y diseminación rápida del virus (elevada viremia en sangre), con probable formación de los reservorios responsables de la perpetuación de la infección, existiendo además una disminución transitoria de linfocitos CD4+ con inversión CD4:CD8.^{1,2}

7.1.1. Infección aguda por el VIH por transmisión **sexual o parenteral**^{1, 2, 3}.

La vamos a encontrar en adolescentes tras contacto sexual y, de forma excepcional en nuestro medio, por vía parenteral. Suele cursar de manera asintomática o con manifestaciones inespecíficas (fiebre, adenopatías, exantema, artralgias y mialgias, diarrea o úlceras) similar a una mononucleosis infecciosa o viriasis.

Debe existir un alto índice de sospecha de esta infección en adolescentes con sintomatología compatible, aunque no refieran conductas de riesgo asociadas. Ante su sospecha se realizarán pruebas serológicas que incluyan detección de Ag p24 y Ac-VIH (mayor sensibilidad, positivización en 15-20 días tras exposición). En caso de resultado indeterminado, negativo o contacto muy reciente, la prueba de elección será detección de ARN VIH en sangre (positiva a los 7-10 días), debiendo realizar posteriormente

serología para confirmar seroconversión.

El TAR precoz (iniciado lo antes posible, tras confirmar la infección y sin esperar la seroconversión) disminuye la diseminación del virus y el tamaño de los reservorios, preserva el sistema inmune a largo plazo y evita la selección de mutaciones de resistencia viral. Es especialmente importante iniciar el TAR inmediatamente si a) infección sintomática o prolongada, b) afectación neurológica o eventos clínicos B o C, o c) en caso de embarazo. Asimismo, es muy importante asegurar la adherencia al tratamiento. Siendo conscientes de la dificultad que supone esto en adolescentes, es importante preparar al paciente y la familia mediante la participación de equipos multidisciplinares que aseguren el cuidado y seguimiento del adolescente.

7.1.2. Infección aguda por transmisión vertical.

La infección VIH por transmisión vertical, constituye un buen ejemplo de infección aguda, ya que ésta se produce generalmente durante el final del embarazo o en el parto. El inicio del TAR debe ser inmediato: esto mejora la supervivencia, el crecimiento y neurodesarrollo de los niños. Cuanto más precoz es el TAR, más pequeño es el reservorio viral y más lenta es la progresión, lo que abre la puerta a tratamientos complementarios, como las vacunas terapéuticas en niños con infección tratada precozmente.⁴

Referencias

- 1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Actualización 19/12/2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Diciembre 2024.
- 2.- Henn A, Fleteau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2017; 19:37.
- 3.- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version 12.0, October 2023.
- 4.- Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and Highly Suppressive Antiretroviral Therapy Are Main Factors Associated With Low Viral Reservoir in European Perinatally HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 79(2):269-276.

7.2. Infección por el VIH-2.

La infección por el VIH-2 es endémica en África Occidental (prevalencia >1%). Se estima además que aproximadamente entre el 5-10 % de las personas que viven con VIH están coinfectadas con el VIH-2. Aunque las vías de transmisión son similares,

el riesgo de transmisión VIH-2 es menor. Clínicamente la presentación es similar, aunque se caracteriza por un periodo asintomático más prolongado, descensos más lentos de linfocitos T CD4+ y menores niveles de carga viral plasmática (muchas veces indetectable); pero una vez que se desarrolla inmunodeficiencia la mortalidad es similar a la de personas con infección por el VIH-1.

El diagnóstico y seguimiento de infección por VIH-2 es complejo por limitación de los test disponibles. Para su diagnóstico se debe obtener un test serológico positivo para el VIH-2 y un test confirmatorio. El VIH-2 no se puede cuantificar con los kits de carga viral de VIH-1, lo que dificulta el seguimiento y estudio de resistencias¹. En España, donde la prevalencia es muy baja, debe descartarse en personas procedentes de áreas endémicas, con parejas sexuales o en hijos de madres de dichas zonas.

Antes del inicio de TAR debe realizarse, si está disponible, cuantificación de carga viral. Los principios generales del TAR son los mismos que para la infección por VIH-1, teniendo en cuenta que:

- El VIH-2 es intrínsecamente resistente a ITIN y a inhibidores de la fusión.
- La actividad de los IP es variable, siendo DRV el más potente.
- La potencia de los antagonistas CCR5 es incierta frente al VIH-2, y no deben utilizarse.

Por ello, el régimen de inicio en los pacientes naive con infección por el VIH-2 (con o sin coinfección VIH-1) debe incluir 1 INI² y 2 ITIAN. El seguimiento debe realizarse con determinación de carga viral (ARN VIH-2) y recuento de linfocitos T CD4+ así como valoración clínica frecuente, cada 3-6 meses. Dado que mientras se recibe TAR, el VIH-2 puede desarrollar mutaciones de resistencias, existen algoritmos para identificarlas (<http://www.hiv-grade.de/HIV2EU>) e interpretarlas genotípicamente (<http://www.hivfrenchresistance.org/2017/Algo2017-HIV2.pdf>).

Los hijos de mujeres con infección por el VIH-2 deben clasificarse en alto o bajo riesgo, igual que VIH-1. En caso de bajo riesgo, deben recibir profilaxis al menos cuatro semanas con ZDV. No debe utilizarse como parte de la profilaxis (o tratamiento) la nevirapina pues no tiene actividad frente al VIH-2. En caso de recién nacidos de alto riesgo, considerar pautas que incluyan raltegravir³.

Referencias

1.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Actualización Junio 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Junio 2024.

2.- Requena S, Lozano A, Caballero E, et al. Clinical experience with integrase inhibitors in HIV-2 infected individuals in Spain. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1357-1362.

3.- Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and Human Services. Actualización 19 de Diciembre de 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal>. Actualización Enero 2024. Acceso Diciembre 2024.

7.3. Comorbilidades

7.3.1. TAR de inicio en pacientes con infecciones oportunistas distintas a la tuberculosis.

El momento idóneo para iniciar el TAR en un paciente con una infección oportunista (IO) es controvertido. Entre las ventajas del inicio precoz se encuentran la mayor rapidez en la recuperación inmune y en la resolución de la IO, evitar que puedan aparecer otras IO, y, en último término, disminuir la mortalidad. Las desventajas incluyen el acúmulo abrupto de medicación concomitante, las posibles interacciones y toxicidades y, sobre todo, el riesgo de aparición de Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)¹.

El momento del inicio y también el tipo de TAR no están bien definidos en el caso de los niños y adolescentes con IO diferentes a la TB; en base a ello, las recomendaciones se derivan en gran parte de las observaciones y guías de adultos².

En niños, habitualmente, se recomienda emplear el TAR de inicio propuesto de forma genérica en esta guía (ver capítulo TAR de inicio), aunque es prudente valorar previamente las potenciales interacciones y toxicidades asociadas a la coadministración

Respecto al momento de inicio, en los casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, el TAR no debe ser retrasado, y se recomienda iniciarlo en las primeras dos semanas ya que, en adultos, ha demostrado mejorar la supervivencia de forma significativa³. En el caso de la meningitis criptocócica, se ha observado que retrasar el TAR se asocia a un mejor pronóstico, y en base a ello, se recomienda retrasar el inicio de TAR hasta las 4-6 semanas tras el inicio del tratamiento antifúngico^{4,5}. En adultos

con toxoplasmosis cerebral, aunque no existen datos suficientes, algunos expertos consideran que puede iniciarse el TAR, 2 a 3 semanas después del diagnóstico^{1,2}.

En ningún caso el inicio del TAR es una situación de urgencia, ni siquiera en un paciente en estado crítico. En casos con riesgo vital, es más importante asegurar el tratamiento de la IO y de las complicaciones asociadas, evitar efectos adversos potenciales del TAR y las posibles interacciones. La idea de retrasar el inicio del TAR hasta superar la fase más crítica, es para que la situación clínica del paciente mejore, así como la tolerancia enteral a la medicación antirretroviral y así asegurar una adecuada biodisponibilidad.

Referencias

1.- Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. 2021. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en www.gesida.es. Acceso Mayo 2024

2.- Panel on Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Department of Health and Human Services. Actualización Noviembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. Acceso Diciembre 2024.

3.- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One 2009;4: e5575.

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

5.- World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. World Health Organization 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178>. Acceso Junio 2024

7.3.2. TAR y tuberculosis

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

Después de excluir enfermedad tuberculosa, todos los pacientes pediátricos infectados por el VIH, que cumplan las siguientes condiciones deben iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente:

- Con una prueba de tuberculina (PPD) o IGRA positivos.

- Aquellos que han tenido un contacto íntimo con una persona con tuberculosis bacilífera (independientemente del resultado de la prueba de tuberculina o IGRA²).

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

Tratamiento ILTB	Dosis	Duración	Observaciones
Isoniacida	Diaria	6-9 meses	
Isoniacida + Rifampicina	Diaria	3 meses	
Rifampicina	Diaria	4 meses	
Isoniacida + Rifapentina	Semanal	12 semanas	Rifapentina en mayores de 12* años*. No aprobada por la EMA ni comercializada en España. Aprobada por la FDA desde los 2 años.

*Podría valorarse su indicación en pacientes de edad superior a 2 años

Así mismo en aquellos pacientes con antecedente de tuberculosis o infección tuberculosa latente con inmunodepresión grave, deberá valorarse la indicación de profilaxis secundaria, con isoniacida en la mayoría de ocasiones².

El tratamiento antituberculoso se debe comenzar inmediatamente tras el diagnóstico de enfermedad tuberculosa y se indica la misma pauta y dosis de tratamiento que en los pacientes no infectados por el VIH, en la fase de inducción: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), en dosis diarias durante 8 semanas. Se mantendrán isoniacida y rifampicina en la fase de mantenimiento con una duración ≥ 4 meses.

Para los niños que ya reciben TAR, se debe revisar, y si es necesario, adecuar el régimen TAR para minimizar las potenciales toxicidades y las interacciones medicamentosas³.

Las interacciones entre algunos fármacos antirretrovirales y antituberculosos pueden comprometer la eficacia del TAR, así como seleccionar resistencias al TAR o generar toxicidad. La interacción entre rifampicina y los ITIAN habituales (ABC, 3TC, FTC, TDF) no resulta clínicamente significativa y por tanto no requiere ajuste de dosis. Las concentraciones plasmáticas de TAF disminuyen hasta un 55% cuando se administra junto con rifampicina, por lo que, en el momento actual, no se recomienda su

uso combinado en niños⁴. La interacción entre rifampicina y efavirenz no resulta clínicamente significativa y por tanto no requiere ajuste de dosis⁵.

En niños con peso > 20 kg se recomienda el uso de DTG a dosis de 50 mg, dos veces al día, durante el tratamiento con rifampicina, ya que se ha demostrado segura y permite concentraciones plasmáticas adecuadas⁶. Existen igualmente estudios de farmacocinética con DTG con dosificación dos veces al día en niños < 20 kg (ODYSSEY y EMPIRICAL)^{7,8}. La FDA ha aprobado la administración de DTG dos veces al día durante la administración de rifampicina para niños a partir de 4 semanas de edad y ≥3 kg. En el caso del uso concomitante de RAL y rifampicina, hay datos farmacocinéticos en lactantes desde las 4 semanas de edad que demuestran exposiciones adecuadas en regímenes de RAL en presentación de comprimidos masticables (pueden triturarse) a dosis de 12 mg/kg/dosis, dos veces al día, que corresponde a una dosis doble de la habitual^{9,10}. Aunque el estudio reciente INSIGHT ha demostrado una alta eficacia virológica (97%) en adultos tratados con TAF/FTC/BIC dos veces al día, mientras recibían tratamiento con rifampicina, no existen datos en niños, por lo que no se recomienda el uso de BIC junto con rifampicina¹¹.

La rifampicina tiene importantes interacciones con los IP y la NVP¹². Sin embargo, existen datos en niños que demuestran que el *superboosting* de ritonavir con LPV (ratio LPV/RTV 1:1) en pacientes en tratamiento con rifampicina consigue concentraciones de LPV similares a las observadas en pacientes en tratamiento con LPV/r sin rifampicina¹³, aunque los efectos adversos son frecuentes con esta formulación comprometiendo la adherencia.

En pacientes que no recibían TAR, se recomienda el inicio del TAR en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento frente a la TB¹⁴⁻¹⁵. El momento de iniciar el TAR en caso de tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo controvertido por el potencial efecto devastador del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) en SNC. El panel de expertos de GeSIDA y del Plan Nacional sobre el Sida recomienda demorar el inicio de TAR al menos hasta las 4 semanas en caso de tuberculosis del SNC, eligiendo el momento óptimo según la situación clínica del paciente¹⁴.

Tras el inicio de la medicación antirretroviral y el aumento de los linfocitos T CD4+, es posible que se produzca un SIRI con aumento o aparición de nuevos síntomas o signos. En presencia de SIRI no se recomienda retirar el TAR ni el tratamiento antituberculoso. Se suelen usar corticosteroides para las formas más graves¹⁶.

Referencias

- 1.- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. Clin Infect Dis. 2010;50: S201-7.
- 2.- Panel on Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Department of Health and Human Services. Actualización Noviembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. Acceso Diciembre 2024.
- 3.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Actualización 19 Diciembre 2024. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso Diciembre 2024.
- 4.- Cerrone M, Alfari O, Neary M, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1670-78.
- 5.- Ren Y, Nuttall JJ, Eley BS, et al. Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 50: 439-43.
- 6.- Naidoo A, Naidoo K, Cromhout G, et al. Twice daily 50 mg dolutegravir in tuberculosis-HIV coinfecting children 20-35kg. CROI 2023. Seattle, Washington. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/twice-daily-50-mg-dolutegravir-in-tuberculosis-hiv-coinfecting-children-20-35-kg/> Acceso Mayo 2024
- 7.- Turkova A, Waalewijn H, Chan MK, et al. ODYSSEY Trial Team. Dolutegravir twice-daily dosing in children with HIV-associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. Lancet HIV. 2022; 9: e627-e637.
- 8.- Jacobs TG, Mumbiro V, Cassia U, et al. Twice-Daily Dosing of Dolutegravir in Infants on Rifampicin Treatment: A Pharmacokinetic Substudy of the EMPIRICAL Trial. Clin Infect Dis. 2024; 78: 702-710.
- 9.- Krogstad P, Samson P, Acosta EP, et al. For the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical trials Network P1101 Team. Pharmacokinetics and safety of raltegravir-containing regimen in children aged 4 weeks to 2 years living with human immunodeficiency virus and receiving rifampin for tuberculosis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021 Mar 26; 10(2):201-204.
- 10.- Meyers T, Samson P, Acosta EP, et al; IMPAACT P1101 Team. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis. AIDS. 2019 Nov 15;33(14):2197-2203.
- 11.- Naidoo A, Naidoo K, Letsoalo MP, et al. Efficacy, Safety, and PK of BIC/FTC/TAF in Adults With HIV and Tuberculosis on Rifampicin at Week 24. CROI 2024. Denver, Colorado. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/efficacy-safety-and-pk-of-bic-ftc-taf-in-adults-with-hiv-and-tuberculosis-on-rifampicin-at-week-24/> Acceso Mayo 2024
- 12.- Oudijk JM, McIlleron H, Mulenga V, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children under 3 years on rifampicin-based antituberculosis treatment. AIDS 2012; 26: 1523-8.
- 13.- Rabie H, Denti P, Lee J, et al. Lopinavir-ritonavir super-boosting in young HIV-infected children on rifampicin-based tuberculosis therapy compared with lopinavir-ritonavir without rifampicin: a pharmacokinetic modelling and clinical study. Lancet HIV. 2018 Dec 6; S2352-3018(18)30293-5. Online ahead of print.
- 14.- Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. 2021. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCION_INFECCIONES_OPORTUNISTAS.pdf. Acceso Mayo 2024

15.- Kay A, Mendez-Reyes J, Devezin T, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation in Children and Adolescents With Human Immunodeficiency Virus-Associated Pulmonary Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2023; 76:10-17.

16.- Link-Gelles R, Moultrie H, Sawry S, et al. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Children Initiating Antiretroviral Therapy for HIV Infection: A Systematic Literature Review. Pediatr Infect Dis J. 2014 ; 33 : 499-503.

7.3.3. Hepatopatías (VHB, VHC, cirrosis hepática)

Cribado de afectación hepática y hepatitis virales

Actualmente la comorbilidad hepática más frecuente en los pacientes infectados por el VIH no son las coinfecciones virales, sino el hígado graso no alcohólico que puede evolucionar a esteatohepatitis. Esta comorbilidad, muy bien estudiada en el adulto, es menos conocida en la población pediátrica necesitándose ampliar la información para valorar su repercusión a largo plazo¹. En la elección del TAR, es recomendable tener en cuenta el perfil de toxicidad metabólica de los FAR en estos pacientes.

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

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

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

En los hijos de madres coinfectadas por el VIH/VHC, se debe realizar estudio de transmisión del virus de la hepatitis C que incluye la combinación de pruebas virológicas (PCR ARN VHC) y serológicas, necesitándose para excluir la infección, negatividad de PCR ARN VHC y una serología negativa a los 12-18 meses de edad⁴.

Coinfección por virus hepatotropos. VHC y VHB.

La coinfección por virus hepatotropos incrementa el riesgo de daño hepático y la progresión a cirrosis. Así, si bien el TAR es universal, los pacientes coinfectados por el VHC y VHB, tienen indicación de TAR de forma prioritaria. En la actualidad, no hay evidencia para contraindicar ningún antirretroviral en niños coinfectados, superando el efecto beneficioso de éste el riesgo de la toxicidad hepática que pueda producirse. No

obstante, en el caso de coinfección, es obligado elegir aquellos fármacos menos hepatotóxicos.

Actualmente los fármacos usados en el TAR son mucho más seguros que los fármacos que se empleaban hace años, siendo muy raro que un paciente mantenga hoy FAR de primera línea que se deberían evitar, tales como (d4T, ddl, NVP, dosis plenas de RTV, AZT, Tipranavir/ritonavir)⁵. La familia de FAR más ventajosa en los pacientes con hepatopatía son los INI ya que han demostrado una buena tolerabilidad y así por ejemplo en el caso de RAL su metabolismo no depende del citocromo⁶. **En pacientes en estadio Child Pugh C se deben considerar como pautas preferentes las basadas en RAL y alternativas a éste DTG o BIC.**

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

En el seguimiento de estos niños es necesario cuantificar la viremia mediante una PCR ARN cuantitativa en el caso del VHC y PCR ADN en el caso del VHB. Se debe monitorizar la función hepática y conocer la situación histológica siempre que sea posible mediante el empleo de elastografía (*fibroScan*), lo que nos permitirá realizar una medida indirecta del grado de fibrosis que nos indicará la evolución.

La coinfección por virus hepatotropos VHC o VHB es un factor de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma y si bien en la infancia es poco frecuente, debería considerarse en el seguimiento de estos pacientes, siguiendo las recomendaciones de las guías de adultos, la realización de ecografías seriadas **en aquellos casos en los que exista cirrosis de cualquier etiología⁷.**

Coinfección por el VHC

Si bien la infección por VHC no parece tener efecto en la progresión de la infección por el VIH⁸, se ha visto que la afectación hepática debida a la coinfección por el VHC en pacientes con el VIH progresa de forma más acelerada al llegar a la adolescencia en comparación con los pacientes mono-infectados por VHC⁹. En la actualidad la disponibilidad de los fármacos de acción directa frente al VHC ha revolucionado el manejo de la hepatitis por virus C, pues permiten un tratamiento erradicador **administrando estos tratamientos con una duración de entre 8-24 semanas dependiendo de los fármacos, del genotipo viral, el grado de afectación hepática y el**

antecedente de haber recibido tratamientos previos¹⁰. La experiencia de tratamiento en población coinfectada de forma perinatal demuestra eficacia sin efectos adversos¹¹. Dada la morbilidad que supone la infección por el virus de la hepatitis C junto con la seguridad y eficacia de los fármacos de acción directa, hoy en día se debe considerar el tratamiento de la VHC en los niños coinfectados VIH/VHC que sean mayores de 3 años de edad¹⁰.

Coinfección por el VHB

Los niños coinfectados por VIH/VHB deben recibir TAR que incluya al menos dos fármacos activos para VHB como son 3TC o FTC y TDF ó TAF. En niños menores de 2 años en los que no está aprobado TDF se puede optar por el empleo de éste ó de TAF mediante uso compasivo, debiéndose monitorizar muy de cerca la toxicidad renal y hepática o bien emplear en el TAR los análogos ZDV y ABC siempre que no esté presente el HLAB5701. En el caso de que el paciente esté recibiendo TAR y se necesite cambiar, no se deben retirar del tratamiento los fármacos activos para VHB.

Referencias

- 1.- Sudjaritruk T, Bunupuradah T, Aurrpibul L, et al; NAFLD Study Group. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis among perinatally HIV-monoinfected Asian adolescents receiving antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2019 Dec 19;14(12): e0226375.
- 2.- Vacunación en niños infectados por el VIH. En manual de vacunas en línea de la AEP. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-15>
- 3.- Domínguez-Rodríguez S, Prieto L, Fernández McPhee C, et al; Madrid Cohort of HIV-infected mother-infant pairs. Perinatal HCV Transmission Rate in HIV/HCV Coinfected women with access to ART in Madrid, Spain. *PLoS One*. 2020 Apr 9;15(4): e0230109.
- 4.- Noguera Julian A, De José MI; Grupo de trabajo sobre infección por VIH en el niño de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recommendations issued by the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases for the follow-up of the child exposed to the human immunodeficiency virus and to antiretroviral drugs during pregnancy and the neonatal period. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76: 360.e1-9.
- 5.- Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006; 44: S132-39.
- 6.- Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2023. Disponible en <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/> Acceso junio 2024.
- 7.- GeSIDA. Manejo de la enfermedad hepática en personas que viven con VIH, febrero 2023. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/02/MANEJO-DE-LA-ENFERMEDAD-HEPATICA-EN-PERSONAS-QUE-VIVEN-CON-VIH.pdf>
- 8.- Fernández-McPhee C, Sainz T, Mellado MJ, et al. Effect of Hepatitis C Virus Coinfection on the Progression of Vertically Acquired Human Immunodeficiency Virus Infection During Childhood and Adolescence. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Apr 30;9(2):232-235.

9.- Sainz T, Fernández McPhee C, Domínguez-Rodríguez S, et al; Pediatric National AIDS Research Network of Spain (CORISPE) integrated in the Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP). Longitudinal evolution of vertically HIV/HCV-co-infected vs HCV-mono-infected children. J Viral Hepat. 2020 Jan;27(1):61-67.

10.- AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023 May 25: ciad319.

11.- Carrasco I, Sainz T, Frick MA, et al; the Pediatric National AIDS Research Network of Spain (CoRISpe) integrated in the Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP). Response to direct-acting antivirals for hepatitis C treatment in vertically HIV/HCV co-infected patients. J Viral Hepat. 2020 Sep; 27(9): 955-958.