

Tratamiento antirretroviral de la **infección por el VIH**
en **niños** *en Latinoamérica y el Caribe:*
en la ruta hacia el **acceso universal**

RECOMENDACIONES PARA UN ENFOQUE DE SALUD PÚBLICA



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS
EN LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE:
EN LA RUTA HACIA EL ACCESO UNIVERSAL
Recomendaciones para un enfoque de salud pública

2008 OPS/OMS



Avalado por:



Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

“Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en niños en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública.”

Washington, D.C.: OPS © 2008

(Documento Técnico. Políticas. FCH/AI – 2008/002)

ISBN: 978-92-7-532859-0 (impreso); 978-92-7-532860-6 (electrónica)

I. Título II. Serie

1. AGENTES ANTI VIH – normas
2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA – efectos adversos
3. SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA –terapia
4. CUIDADO DEL LACTANTE
5. AMÉRICA LATINA
6. REGIÓN DEL CARIBE

(NLM WC 503)

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones.

Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse a la Unidad de VIH/SIDA, Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2008

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

Las opiniones expresadas en este documento son responsabilidad exclusiva de los autores.

El secretariado y los consultores participantes han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurarse que las indicaciones y las dosis que figuran en este documento sean correctas y, generalmente, recomendadas por las autoridades sanitarias y la literatura médica. No obstante, se sugiere a los lectores que consulten las recomendaciones y las informaciones que periódicamente proporcionan las autoridades y los fabricantes de los productos.

En el momento de la publicación de estas recomendaciones el laboratorio farmacéutico Roche, productor del Viracept® (marca registrada del Nelfinavir), discontinuó la provisión de dicho fármaco después de detectar en el producto una sustancia contaminante que resultaba potencialmente perjudicial para la salud, y recomendó su sustitución basada en el criterio médico y en forma individualizada.

Estas guías cuentan con el aval de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y la Asociación Latinoamericana de Pediatría.

Coordinadores

Dra. Bertha Gómez

Programa Subregional VIH/sida, subregion Andina
Organización Panamericana de la Salud
Bogotá, Colombia.

Dra. Mónica Alonso

Unidad VIH/sida ITS
Organización Panamericana de la Salud
Washington, EEUU.

Editores

Dra. Greta Miño León

Servicio de Infectología
Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante
Guayaquil, Ecuador.

Dr. Omar Sued

Fundación Huésped
Hospital Fernández
Buenos Aires, Argentina.

Grupo Asesor

Grupo Técnico de la OPS para la adaptación de la Guía Pediátrica en Latinoamérica y el Caribe.

Dra. Carmiña Aliaga

Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA
Ministerio de Salud y Previsión Social
La Paz, Bolivia.

Dr. Luis Castaneda

Hospital Benjamín Bloom
San Salvador, El Salvador.

Dra. Lourdes Dueñas

Hospital Benjamín Bloom, MSPAS
San Salvador, El Salvador.

Dra. Nora Girón

Fondo estratégico de OPS/OMS
Tegucigalpa, Honduras.

Sra. Rosa Gonzáles

REDLA+
San Pedro de Sula, Honduras.

Sra. Patricia Jiménez

ORAS-CONHU
Perú.

Dr. Jorge Lattner

Hospital Fernández
Buenos Aires, Argentina.

Dra. Vivian López

UNICEF-TACRO
Ciudad de Panamá, Panamá.

Dra. Mercedes Macias Parra

Presidente de la Sociedad Latinoamericana de
Infectología Pediátrica (SLIPE)
México.

Dra. Greta Miño León

Servicio de Infectología
Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante
Guayaquil, Ecuador.

Dr. Javier Nieto

Servicio de Infectología
Hospital del Niño de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá.

Dra. Noris Pavía Ruz

Clínica de atención a niños con VIH/SIDA
Universidad Nacional Autónoma de México
México D.F., México.

Dr. Jorge A. Pinto

Facultad de Medicina
Universidad Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG, Brasil.

Dr. Russell Pierre

Pediatric Department
University Hospital of the West Indies
Mona, Jamaica.

Dr. Alberto Reveron Quintana

Presidente de la Asociación Latinoamericana de Pediatría
(ALAPE)
Venezuela

Dra. Solange Soto

Hospital Robert Reid Cabral
Secretaría de Salud
Santo Domingo, República Dominicana.

El proceso de realización de las guías de la OMS que sirvieron de base para estas recomendaciones fue coordinado por Siobhan Crowley y Charlie Gilks (OMS/HTM/VIH), Ginebra, Suiza.

ÍNDICE

Abreviaturas	vii
1. Introducción	1
2. Objetivos de las guías	3
Elementos esenciales para programas de tratamiento integral de la infección por el VIH	4
Consideraciones respecto al TARV utilizando un enfoque de salud pública	6
Retos futuros en la atención del VIH en la región	7
3. Desarrollo de las guías	9
4. Confirmación del diagnóstico de la infección por el VIH	11
Niños menores de 18 meses	12
<i>Diagnóstico de la infección por el VIH en niños en período de lactancia</i>	13
<i>Diagnóstico de la infección por el VIH cuando la madre o el niño han recibido ARV para la PTMI del VIH</i>	14
<i>Diagnóstico de la infección en niños cuyas madres reciben TARV</i>	14
Niños mayores de 18 meses	14
Diagnóstico clínico presuntivo de infección por el VIH	15
5. ¿Cuándo iniciar el TARV en los niños?	17
Evaluación clínica de los niños infectados por el VIH	18
Evaluación inmunológica de los niños infectados por el VIH	19
Criterios para iniciar el TARV en niños con diagnóstico presuntivo de enfermedad grave por el VIH	22
6. ¿Con qué iniciar? Regímenes de TARV de primera línea recomendados en niños	25
Consideraciones respecto a las formulaciones disponibles de medicamentos y las dosis pediátricas	25
Consideraciones respecto a la elección del régimen de primera línea	26
Elección de los INTI	28
Elección de los INNTI	31
Uso de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento inicial	32
7. Consideraciones respecto al TARV en niños previamente expuestos a los ARV	33
TARV en niños expuestos a los ARV a través de las intervenciones para la PTMI del VIH	33
Exposición continua a los ARV en niños amamantados debido al TARV de la madre	34
8. Toxicidad del TARV	35
9. Sustitución de ARV debido a toxicidad en el esquema de primera línea en niños	39
10. Cambio de TARV en niños: fracaso terapéutico	41
Definición clínica de fracaso terapéutico	41
<i>Síndrome de reconstitución inmune</i>	42
Definición inmunológica de fracaso terapéutico	43
Uso de los hallazgos clínicos e inmunológicos para decidir el cambio de TARV	43
¿Cuándo decidir el cambio del TARV cuando no se dispone de mediciones de CD4?	45
Uso de otros parámetros de laboratorio para decidir el cambio de TARV	45

11. Elección de ARV cuando fracasa el tratamiento de primera línea en niños. Regímenes de segunda línea.	47
Elección de un régimen de segunda línea posterior a un régimen de primera línea de 2 INTI + 1 INNTI	47
<i>Elección de los INTI.</i>	47
<i>Elección de los IP.</i>	48
Elección de un régimen de segunda línea posterior a un régimen alternativo de primera línea de 3 INTI	49
Elección de un régimen de segunda línea posterior a un régimen inicial con IP.	50
12. Consideraciones respecto a niños coinfectados por tuberculosis y VIH.	51
Consideraciones respecto al diagnóstico de tuberculosis	51
Consideraciones respecto a la elección del régimen de TARV de primera línea en niños que reciben un tratamiento tuberculostático con Rifampicina.	52
Consideraciones respecto al inicio del TARV en pacientes con tratamiento tuberculostático que incluye Rifampicina.	53
Consideraciones respecto a niños que reciben TARV de primera línea y en quienes se diagnostica tuberculosis.	54
Consideraciones respecto a niños que reciben TARV de segunda línea y en quienes se diagnostica tuberculosis	56
Síndrome de reconstitución inmune en el contexto del TARV y el tratamiento tuberculostático	56
13. Consideraciones nutricionales en niños infectados por el VIH	59
Evaluación y apoyo nutricional	60
TARV en niños gravemente desnutridos	61
14. Consideraciones respecto al TARV en adolescentes.	63
15. Monitoreo clínico y de laboratorio.	65
Evaluación clínica y de laboratorio inicial	65
Monitoreo de rutina de los niños que aún no requieren TARV.	66
Monitoreo de rutina de los niños que reciben TARV.	67
Capacidad de los laboratorios para el monitoreo de rutina.	68
16. Adherencia al TARV	71
17. Estrategias cuando fracasa un régimen de segunda línea	75
Consideraciones respecto al uso de TARV de rescate	75
Consideraciones respecto al cuidado paliativo y la suspensión del TARV	76
18. Farmacorresistencia	77
Consideraciones respecto a la farmacorresistencia en los niños.	77
Consideraciones para minimizar la aparición de farmacorresistencia	77
Anexo A Estadificación clínica de la OMS para los niños con infección por el VIH confirmada	81
Anexo B Criterios presuntivos y definitivos para reconocer los eventos clínicos relacionados al VIH en niños con infección por VIH confirmada	82
Anexo C Clasificación de la OMS de la inmunodeficiencia asociada al VIH en niños.	87
Anexo D Riesgo de mortalidad a los 12 meses para los umbrales del porcentaje y el recuento absoluto de linfocitos CD4 y el recuento de linfocitos totales en función de la edad	88
Anexo E Información para prescribir ARV y dosis* de las formulaciones ARV disponibles para niños.	89
Parte A. Principios generales	90
Parte B. Formulaciones y dosificaciones de los fármacos	92
Anexo F Efectos secundarios graves (toxicidad), agudos y crónicos, causados por el TARV que posiblemente exigen la modificación del tratamiento. Presentación clínica, alteraciones de laboratorio y consecuencias sobre el manejo del TARV.	114
Anexo G Grado de severidad (toxicidad) de los efectos secundarios clínicos y de laboratorio más frecuentes de los medicamentos ARV recomendados para los niños.	116
Anexo H Clasificación de madurez sexual (clasificación de Tanner).	120
Anexo I Capacidades escalonadas de los laboratorios recomendadas para la vigilancia del TARV en entornos de recursos limitados	121
Anexo J Consideraciones respecto a la profilaxis con TMP/SMX.	122
Anexo K Estándares de laboratorio necesarios para la atención del VIH/SIDA.	124
Referencias	133

ABREVIATURAS

/r	ritonavir en dosis bajas	INH	isoniacida
3TC	lamivudina	IP	inhibidor de la proteasa
ABC	abacavir	IP/r	inhibidor de la proteasa reforzado con dosis bajas de RTV
ACTG	Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA (de las siglas en inglés “ <i>AIDS Clinical Trials Group</i> ”)	IET	interrupciones estructuradas del tratamiento
ADN	ácido desoxirribonucleico	INTI	inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
AgCr	antígeno para criptococo	INNTI	inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
AIPEI	Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia	ITRS	infección del tracto respiratorio superior
ALT	alanina aminotransferasa (o TGP : transaminasa glutámico pirúvica)	ITS	infecciones de transmisión sexual
a.m.	ante meridiano (en la mañana)	LBA	lavado broncoalveolar
ARN	ácido ribonucleico	LCR	líquido cefalorraquídeo
ASC	área de superficie corporal	LDH	deshidrogenasa láctica
AST	aspartato aminotransferasa (o TGO : transaminasa glutámico oxalacética)	LPV	lopinavir
AUC	área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas de los fármacos	LSN	límite superior de lo normal
ARV	antirretrovirales	NET	necrósis epidérmica tóxica
AZT	zidovudina (también conocida como ZDV)	NFV	nelfinavir
BAAR	bacilos ácido alcohol resistentes	NIL	neumonía intersticial linfoide
CD4+	linfocito T con receptores CD4	PCP	neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (antes <i>P. Carinii</i>)
CDF	combinación a dosis fija	NVP	nevirapina
CGD	cápsulas de gelatina dura	OMS	Organización Mundial de la Salud
CHAP	Estudio Clínico de Niños con VIH que reciben Profilaxis Antibiótica (del inglés “ <i>Children with HIV Antibiotic Prophylaxis</i> ”)	OPS	Organización Panamericana de la Salud
CMV	Citomegalovirus	PACTG	Grupo de Ensayos Clínicos del Sida Pediátrico (del inglés “ <i>Paediatric AIDS Clinical Trials Group</i> ”)
CPK	creatinfosfoquinasa	PENTA	Red Europea Pediátrica para el Tratamiento del Sida
CTX	véase TMP/SMX	PCR	reacción en cadena de la polimerasa
d4T	estavudina	PGL	linfadenopatía generalizada persistente
ddI	didanosina	p.m.	post meridiano (en la tarde)
DE	desviación estándar	PTMI	prevención de la transmisión materno-infantil del VIH
DDR	dosis diaria recomendada	PVV	persona con VIH
EFV	efavirenz	RDD	ración diaria recomendada
ELISA	ensayo inmunoabsorbente ligado a la enzima (del inglés “ <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> ”)	RGB	recuento de glóbulos blancos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (del inglés “ <i>Food and Drug Administration</i> ”)	RLT	recuento de linfocitos totales
FTC	emtricitabina	RMN	resonancia magnética nuclear
GSS	gotas de sangre seca	RTV	ritonavir
GELAC	Grupo Técnico de la OPS para la adaptación de la Guía Pediátrica para Latinoamérica y el Caribe	Rx	radiografía
HDL	lipoproteína de alta densidad	SC	superficie corporal
HIVNET	Red de Ensayos para la Prevención del VIH (del inglés “ <i>HIV Network for Prevention Trials</i> ”)	SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
HIVResNet	Red mundial para el estudio de la resistencia a drogas ARV	SNC	sistema nervioso central
Hb	hemoglobina	SQV	saquinavir
IDV	indinavir	SRI	síndrome de reconstitución inmune
		TARV	tratamiento antirretroviral
		TB	tuberculosis
		TB MDR	tuberculosis multidrogarresistente
		TDF	tenofovir
		TMI	transmisión materno infantil del VIH
		TMP/SMX	trimetoprima sulfametoxazol (también denominado cotrimoxazol : CTX)
		TPC	terapia preventiva con TMP/SMX
		TR	transcriptasa inversa
		VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
		VHS	virus herpes simplex

1. INTRODUCCIÓN

La manera más eficaz y económica de enfrentar a nivel mundial el problema de la infección pediátrica por el VIH es reducir la transmisión materno-infantil. Cada día se producen aproximadamente 1.500 nuevas infecciones en niños menores de 15 años y más del 90% de ellas ocurren en el mundo en desarrollo, la mayoría es debido a transmisión materno-infantil (1). Aunque se reconoce que los niños y los adolescentes son una prioridad de atención mundial el Grupo Técnico de OPS para la adaptación de la Guía Pediátrica para Latinoamérica y el Caribe (GELAC) considera que, a nivel individual, en la región se producen pérdidas en las oportunidades de diagnóstico y tratamiento de niños con infección por VIH, y que, a nivel programático, hay una escasa utilización de los fondos disponibles de diferentes fuentes.

Los niños infectados por el VIH frecuentemente presentan síntomas clínicos en el primer año de vida. Se estima que un tercio de los niños habrán muerto al año de edad y aproximadamente la mitad de ellos a los 2 años (2, 3). Por lo tanto hay una necesidad imperiosa de proporcionar tratamiento antirretroviral a estos niños.

El panorama de la infección por el VIH ha cambiado sustancialmente en los países donde se ha podido introducir con éxito el TARV. Los niños infectados por el VIH ahora sobreviven y llegan a la adolescencia y también a la edad adulta. En consecuencia, los retos que plantea la atención de la infección por el VIH también han evolucionado y ahora incluyen, además, a los desafíos de la atención de una enfermedad crónica. En entornos con recursos limitados, muchos de los cuales son los países más afectados por la epidemia, se ha observado un progreso notable debido a los esfuerzos sin precedentes generados a partir de las metas de los “tres millones para el 2005” (3x5) y de los compromisos mundiales para aumentar rápidamente el acceso al TARV. Sin embargo, la urgencia y la intensidad de los esfuerzos no tuvieron tanto éxito en extender la provisión de TARV a los niños infectados por el VIH. Aún existen importantes obstáculos para ampliar la atención a la población pediátrica, por ejemplo: las limitaciones para detectar la infección por el VIH, la falta de pruebas diagnósticas sencillas para uso pediátrico, la ausencia de recursos humanos capacitados, el conocimiento insuficiente de la eficacia del tratamiento antirretroviral en niños y su escasa promoción, la experiencia limitada con guías terapéuticas estandarizadas simplificadas, la falta de disponibilidad de ARV en formulaciones pediátricas. En consecuencia, el número de niños que han comenzado

el TARV en entornos con recursos limitados es muy bajo. La necesidad de tratar cada vez más niños infectados por el VIH resalta la importancia de poner en primer lugar la prevención de la transmisión del virus de la madre al hijo.

Esta publicación es una adaptación de la guía de la OMS “*2006 Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach*” para la región de Latinoamérica y el Caribe realizada por un grupo de expertos de los países de la región. Este documento representa la primera guía de TARV dirigida a niños publicada por la OMS ya que en el año 2004 el TARV en niños se había considerado junto con las guías para adultos (4).

Estas guías han sido elaboradas con un enfoque de salud pública para apoyar y facilitar la gestión y ampliar el TARV en los niños, como parte del compromiso de la OMS/OPS para lograr el acceso universal al TARV para el año 2010.

Las publicaciones relacionadas incluyen las guías terapéuticas revisadas y adaptadas para LAC sobre tratamiento antirretroviral para adultos, la guía de tratamiento antirretroviral para mujeres embarazadas con el objetivo de prevenir la infección por el VIH en los niños (que se espera publicar durante este año) y la clasificación clínica revisada de la OMS para adultos y niños (5).

2. OBJETIVOS DE LAS GUÍAS

Estas guías terapéuticas deben servir para seleccionar los regímenes ARV de primera y segunda línea más potentes y accesibles con el objetivo de ampliar las respuestas nacionales para la atención de los niños infectados por el VIH. Las guías proporcionan recomendaciones sobre:

- El diagnóstico de la infección por el VIH en niños
- El momento de iniciar el TARV (incluyendo las situaciones en las que se ha hecho un diagnóstico presuntivo o provisorio de enfermedad grave por el VIH en niños menores de 18 meses)
- El monitoreo clínico y de laboratorio del TARV
- La sustitución de los ARV por toxicidad

Además, en las guías se realizan consideraciones sobre el TARV en diferentes situaciones y aspectos:

- Los niños coinfectados con VIH y TB
- Los niños expuestos a los ARV (a través de la PTMI del VIH o del amamantamiento por mujeres infectadas por el VIH que están bajo TARV)
- Los niños con desnutrición grave
- La adherencia al TARV
- La emergencia de resistencia al TARV
- El manejo de los adolescentes
- La importancia de la nutrición en los niños infectados por el VIH.

El propósito principal de esta publicación es su utilización por los comités asesores de tratamiento, los gerentes de los programas nacionales contra el sida y otras instancias normativas superiores que participan en la planificación de las estrategias nacionales y supranacionales de atención de la infección por el VIH en niños de países con recursos limitados.

La limitación más importante para la aplicación de estas guías es la falta de formulaciones de ARV apropiadas para su empleo en niños. En ciertas situaciones la única opción disponible consiste en el uso de productos ARV destinados para los adultos.

ELEMENTOS ESENCIALES PARA PROGRAMAS DE TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

El TARV se debe proporcionar como parte de la atención integral de la infección por el VIH. En ésta tienen un papel destacado la prevención de la transmisión, el diagnóstico temprano y la prevención de las infecciones oportunistas; y además tiene que incluir la provisión de profilaxis con cotrimoxazol, el manejo de infecciones oportunistas y comorbilidades, el soporte nutricional, la atención psicosocial y los cuidados paliativos.

Garantizar el acceso a los medicamentos, en particular al TARV, es una parte esencial de la respuesta a las necesidades de salud de las personas con VIH y a la epidemia del VIH. Sin embargo, las necesidades médicas, emocionales, sociales y económicas de estas personas son muchos más extensas y el acceso a los medicamentos se debe considerar como un aspecto del manejo clínico integral de las personas con VIH. Los objetivos de un programa de atención para la infección por el VIH son: reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH, mejorar la calidad de vida para las personas que viven con el VIH, disminuir la transmisión del VIH y eliminar (o al menos reducir) el estigma y el impacto psicosocial del VIH. La atención de pacientes con VIH requiere la transformación de un sistema que es esencialmente reactivo (o que responde principalmente cuando una persona está enferma) hacia un sistema proactivo (centrado en mantener a la persona lo más saludable posible). Elementos básicos de este sistema son:

- Asegurar una atención clínica eficaz y eficiente que fomente el autocuidado
- Trabajar en equipo multidisciplinario, definir las funciones y distribuir las tareas entre todos los miembros del equipo de acuerdo a roles y responsabilidades previamente definidas
- Prestar una atención planificada y programada
- Asegurar el seguimiento del paciente por el equipo de atención
- Brindar una atención que pueda ser comprendida por los pacientes y que sea adecuada a sus antecedentes culturales
- Asegurar la presencia de una red de apoyo emocional y social

La atención integral en VIH/sida consta de cuatro elementos interrelacionados definidos en 1999 por Eric Van Praag y Daniel Tarantola (6) y cada uno de ellos se compone de varios puntos. En la siguiente tabla se plantea, a modo de ejemplo, un paquete esencial de atención integral para la infección por el VIH que incluye los servicios de prevención, tratamiento y apoyo.

Elementos de una atención integral

Manejo Clínico	<p>Diagnóstico precoz y preciso</p> <p>Estadificación del paciente y seguimiento; incluyendo evaluación con pruebas de laboratorio si las mismas están disponibles</p> <p>Indicación racional de tratamiento y seguimiento del tratamiento</p> <p>Manejo de las infecciones oportunistas, profilaxis y tratamiento; incluyendo a la TB</p> <p>Manejo de las toxicidades medicamentosas</p> <p>Salud oral</p>
Cuidados generales	<p>Promoción del autocuidado</p> <p>Cuidados paliativos</p> <p>Atención domiciliaria</p> <p>Promoción de prácticas adecuadas de higiene y nutrición</p> <p>Apoyo a la adherencia al tratamiento</p>
Intervenciones de prevención y promoción	<p>Prueba y consejería; incluyendo a familias</p> <p>Promoción de la salud sexual y reproductiva; incluyendo la provisión de condones</p> <p>Promoción de las medidas de precaución universal</p> <p>Prevención de la transmisión y reinfección por el VIH y otras ITS</p> <p>Educación a la familia y a los proveedores de atención en el hogar</p> <p>Estrategias de reducción de daños</p> <p>Referencias a otros grupos y servicios</p>
Consejo y apoyo emocional	<p>Apoyo psicosocial y espiritual; especialmente reducción del estrés y la ansiedad</p> <p>Planificación de la reducción del riesgo, apoyo para sobrellevar la enfermedad, y aceptación del estado serológico en cuanto al VIH y la comunicación a otras personas</p> <p>Planificación del presente y el futuro de la persona infectada por el VIH y su familia</p> <p>Apoyo a la adherencia al tratamiento</p> <p>Apoyo a huérfanos</p> <p>Referencias a otros grupos y servicios (legal, de vivienda, financieros, etc.)</p>

Los programas de atención integral para las personas con VIH y sus sistemas de apoyo deben incluir servicios que abarquen la educación, las intervenciones médicas, los servicios sociales, el apoyo nutricional y los cuidados paliativos. A estos programas les corresponde también mejorar la situación emocional de las personas afectadas y velar para que éstas cuenten con los medios para llevar una vida digna y con respeto hacia sí mismas. La formulación de programas de atención integral para el VIH/sida no se tiene que considerar como una distracción de los recursos de las actividades de prevención sino como una estrategia para ampliar su impacto.

Por este motivo la base de estas recomendaciones de tratamiento antirretroviral continúa siendo la adopción de un enfoque de salud pública para una atención integral del VIH. Esta estrategia está basada en un enfoque poblacional equitativo, con una participación comunitaria y con una atención descentralizada e integrada. Su premisa es considerar que la prestación de servicios basados en evidencia científica, simplificados y estandarizados es también atención de calidad. Por ello, la provisión de tratamiento antirretroviral con

un enfoque de salud pública se orienta a maximizar la supervivencia de la población mediante la secuenciación estandarizada de los fármacos antirretrovirales con esquemas simplificados y una monitorización básica clínica y de laboratorio, y además incluye los principios básicos de la atención de las enfermedades crónicas con una mirada particular sobre la adherencia al tratamiento, la provisión de un servicio de salud integrado y descentralizado y la reducción de la transmisión del VIH. También se deben tener en cuenta los recursos operativos y programáticos necesarios para lograr un acceso sostenible a una terapia efectiva en entornos de recursos limitados en los que no se dispone de médicos especializados para la atención individualizada de los pacientes.

CONSIDERACIONES RESPECTO AL TARV UTILIZANDO UN ENFOQUE DE SALUD PÚBLICA

Se promueve que los países de la región utilicen un abordaje de salud pública para apoyar y facilitar un acceso más amplio al TARV. Algunos de los principios claves de este enfoque son la estandarización y la simplificación de los regímenes ARV. Por consiguiente, se sugiere que los países seleccionen un número limitado de regímenes de primera y de segunda línea ya que se reconoce que los individuos que no toleran o que fracasan con los regímenes de primera y de segunda línea pueden requerir la intervención de médicos más experimentados. El uso de una combinación de tres fármacos ARV constituye el estándar actual del tratamiento de la infección por el VIH para lograr la mejor supresión posible de la replicación viral y para detener la progresión de la enfermedad por el VIH. Es importante maximizar la durabilidad y la eficacia de cualquier régimen de primera línea incorporando métodos que apoyen la adherencia al tratamiento.

Cuando se seleccionan los regímenes ARV que se incluirán en el formulario nacional se deben considerar, a nivel del programa, los siguientes factores:

- La capacidad de tratar a pacientes de todas las edades.
- Las propiedades de la presentación farmacéutica de los medicamentos, particularmente para los lactantes, niños pequeños y sus cuidadores; incluyendo, cuando sea posible, la aprobación del registro farmacéutico y la dosis recomendada del producto por parte de las autoridades nacionales.
- El perfil de toxicidad, incluyendo la teratogenicidad.
- Los requerimientos del laboratorio de monitoreo.
- La capacidad de mantener futuras opciones terapéuticas.

- La adherencia prevista de los pacientes al tratamiento; incluyendo, si corresponde, la consideración de las pautas de tratamiento que recibirán los cuidadores.
- Los problemas prevalentes coexistentes (coinfecciones, malnutrición, paludismo, TB y posiblemente hepatitis B y C).
- La disponibilidad y la eficacia en función de los costos.
- La capacidad de los sistemas de adquisición y distribución de medicamentos.

La elección de un régimen de ARV puede estar afectada además por el acceso a un número limitado de medicamentos ARV en las presentaciones apropiadas para el tratamiento de niños pequeños (ver más adelante las consideraciones especiales), las infraestructuras limitadas de los servicios de salud (incluyendo los recursos humanos) y la presencia de otros tipos de VIH (por ejemplo, VIH-2).

RETOS FUTUROS EN LA ATENCIÓN DEL VIH EN LA REGIÓN

El diagnóstico temprano de la infección por VIH representa una prioridad mundial. Los programas nacionales encargados de la PTMI del VIH y de la provisión del TARV se deben esforzar para asegurar que se establezcan protocolos de diagnóstico para la realización sistemática de las pruebas de diagnóstico del VIH a las mujeres embarazadas, a los niños expuestos al VIH y a los niños con sospecha clínica de infección por el VIH, y que incluyan además pruebas virológicas que permitan el diagnóstico temprano de la infección por el VIH en los niños pequeños.

Los programas deben proporcionar pruebas diagnósticas para el VIH, especialmente las pruebas rápidas, y un mayor y precoz acceso a las pruebas virológicas para ayudar a los médicos a implementar mejores algoritmos diagnósticos.

Los niños con diagnóstico confirmado de infección por el VIH deben ser evaluados para determinar si necesitan tratamiento. El acceso a los estudios inmunológicos (pruebas de recuento de linfocitos CD4) continúa siendo limitado en algunos países. La OPS/OMS promueve que los países faciliten el acceso a estas pruebas y estimula a los investigadores y a los programas nacionales para validar métodos de diagnóstico clínico presuntivo en los niños menores de 18 meses (por ejemplo, los estudios para determinar si el porcentaje de CD4+ o el cociente CD4/CD8 en combinación con los síntomas y signos clínicos apoyan el diagnóstico temprano de la infección por el VIH).

Una de las principales limitaciones del TARV en niños es el escaso número de fármacos disponibles para uso pediátrico. La OPS/OMS impulsa firmemente el desarrollo de formulaciones adecuadas para su uso en niños, particularmente formulaciones sólidas (por ejemplo triturables, dispersables, granuladas, comprimidos ranurados o cápsulas que puedan abrirse) en dosis que puedan usarse en pacientes pediátricos de menos de 14 kg. La OPS/OMS promueve que los investigadores evalúen las dosis de aquellos fármacos en los que se desconoce la que se requiere utilizar en niños en forma segura. También alienta a los fabricantes a diseñar urgentemente combinaciones de dosis fija para los esquemas ARV de primera y segunda línea para los niños más pequeños.

La adherencia adecuada al tratamiento, el monitoreo de laboratorio y el cambio oportuno de tratamiento en caso de fracaso del mismo son elementos importantes para evitar la emergencia de resistencia. La OPS/OMS impulsa en los países la aplicación de estrategias para reducir el desarrollo y la propagación de la farmacorresistencia del VIH eligiendo combinaciones medicamentosas apropiadas, velando por la calidad de los medicamentos ARV y su suministro confiable, y prestando apoyo culturalmente adecuado para la adherencia al tratamiento. Además, se recomienda la vigilancia y el monitoreo de la farmacorresistencia del VIH a nivel nacional como parte de la vigilancia global de la eficacia de los programas ARV. Estos estudios son una herramienta de salud pública importante para informar a los programas nacionales, regionales y mundiales acerca de las tendencias en los patrones de farmacorresistencia con el propósito de permitir la formulación de políticas oportunas que reduzcan al mínimo la repercusión de esta resistencia.

Muchos niños de la región padecen desnutrición o tuberculosis. En estos casos no se conoce el régimen ARV más adecuado o la dosis apropiada. La OPS/OMS solicita que los investigadores realicen estudios con el objetivo de determinar la farmacocinética, la eficacia clínica y la seguridad de la administración de los INNTI y los IP/r junto con rifampicina en los niños ya que no se cuenta con información respecto a esto, y también recomienda la necesidad de explorar esquemas útiles para los pacientes que reciben tratamiento tuberculostático. Tampoco se han publicado estudios sobre la eficacia, la farmacocinética y la seguridad de los ARV en los niños con desnutrición severa. La OPS/OMS considera que es necesario realizar con urgencia más investigaciones en estos aspectos.

Finalmente, y dado que continuamente se siguen incorporando nuevas drogas para el tratamiento de la infección por el VIH, la OPS/OMS solicita a los fabricantes que evalúen oportunamente estos fármacos en los niños para facilitar así el acceso temprano a los mismos si estos medicamentos resultaran ser eficaces.

3. DESARROLLO DE LAS GUÍAS

Desde que en el año 2004 la OMS publicó la guía sobre TARV para niños se han producido varios adelantos en el diagnóstico y el tratamiento del VIH y también en la disponibilidad de datos sobre la eficacia, la resistencia, las interacciones medicamentosas y la toxicidad a largo plazo de los ARV que se utilizan en entornos de recursos limitados. Para revisar la nueva evidencia disponible referida a la ampliación del TARV y de la atención de la infección por el VIH la OMS realizó una consulta a un grupo de expertos en Junio de 2005. Esta consulta proporcionó los fundamentos del documento “2006 *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach*” que constituye la base de las presentes recomendaciones y para el cual se consideraron los siguientes principios generales:

- Los programas de TARV se deben ampliar con el fin de alcanzar el acceso universal. Esto quiere decir que todas las personas (incluidos los niños) que requieran tratamiento, según el criterio médico, deben tener acceso al mismo y éste tiene que ser iniciado tan pronto como sea posible.
- Los regímenes ARV deben normatizarse y simplificarse.
- Las recomendaciones para el TARV deben basarse en las mejores evidencias científicas disponibles para lograr la inclusión de regímenes que ofrezcan una respuesta que sea lo más prolongada posible y entonces así preserven futuras opciones terapéuticas, y que eviten el uso de protocolos inferiores a los estándares que comprometan el pronóstico de los pacientes en forma individual y posibiliten la aparición de virus resistentes a los medicamentos.
- Las recomendaciones para el TARV deben basarse en la evidencia de ensayos controlados aleatorizados y para otros aspectos distintos del tratamiento deben estar fundamentadas en estudios científicos de alta calidad o en estudios observacionales de cohortes. Cuando la evidencia es insuficiente las recomendaciones deben tener en cuenta las opiniones de expertos y estas últimas se referirán como tales. La fuerza de la recomendación y el nivel de evidencia se establecen como una guía para definir el grado en el que las recomendaciones deben ser consideradas por los programas nacionales (Tabla 1).

- Las revisiones de las recomendaciones existentes no deben alterar los esfuerzos que ya se están realizando en los países y quizás sea necesario hacer adaptaciones de acuerdo con las situaciones locales predominantes.

Con el objeto de adecuar estas recomendaciones al contexto de Latinoamérica y el Caribe la OPS ha liderado un proceso de adaptación de estos documentos. El proceso comenzó con la revisión crítica de las traducciones al español por un grupo de expertos y responsables de Programas de VIH/SIDA de varios países de la región y continuó con una consulta regional en la que intervinieron dicho grupo de expertos (clínicos, jefes de programas nacionales, PVV, representantes de asociaciones de la sociedad civil, otros representantes de gobiernos y organizaciones subregionales, representantes de otras organizaciones como UNICEF, entre otros) y miembros de la OPS y de la OMS. Esta consulta regional se llevó a cabo en los meses de Septiembre y Octubre del año 2006 en la República Dominicana con el fin de revisar la evidencia y consensuar los cambios que debían introducirse en los documentos a partir del proceso de adaptación regional. Durante este último se tuvo en cuenta la realidad global de la región considerando en cada intervención la accesibilidad, el costo, la disponibilidad de recursos humanos, las infraestructuras de los sistemas de salud y los contextos socioeconómicos. La revisión y la adaptación continuó con varias reuniones virtuales (vía *lluminate*) con un grupo mayor de revisores y participantes expertos (incluyendo a algunos expertos de sociedades científicas de la región) hasta el mes de Junio de 2007. Además estos documentos fueron presentados a la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE) y a la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

El presente documento plasma los cambios introducidos durante este proceso a la revisión 2006 del documento de la OMS “*Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children in resources limited settings: Towards the universal access. Recommendations for a public health approach*”.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES Y NIVELES DE EVIDENCIA

Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia para guiar la recomendación
A: Recomendada, se debe adoptar	I: Al menos un ensayo controlado aleatorizado con criterios de valoración clínicos, de laboratorio o programáticos
B: A considerar, aplicable en la mayoría de las situaciones	II: Al menos un estudio de gran calidad ó varios estudios adecuados con criterios de valoración clínicos, de laboratorio o programáticos
C: Opcional	III: Datos de estudios observacionales de cohortes ó uno o más estudios de casos controlados ó estudios de laboratorio adecuadamente realizados
	IV: Opinión de expertos basada en la evaluación de otra evidencia

Fuente: Adaptado de las referencias (7, 8) y de:
 WHO Evidence Network: http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/hepatitisC/20050408_5
 Evidence-based medicine: <http://www.ebm-guidelines.com/ebmg/itk.kati>

4. CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Las recomendaciones técnicas de la OMS sobre el diagnóstico y las definiciones de casos referidas a la infección por el VIH en niños se han actualizado en Mayo del 2007 (9). El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH en niños de cualquier edad requiere pruebas diagnósticas que confirmen la presencia del virus de la inmunodeficiencia humana. Debido a que los anticuerpos maternos contra el VIH que se transfieren pasivamente durante el embarazo pueden persistir hasta los 18 meses en los hijos de mujeres infectadas por el VIH (10) resulta difícil interpretar los resultados positivos de las pruebas basadas en la detección de los anticuerpos frente al VIH en niños menores de esta edad. Por lo tanto, se precisan pruebas que detecten el virus o sus componentes para diagnosticar en forma definitiva la infección por el VIH en niños menores de 18 meses. Las pruebas virológicas que pueden utilizarse en estos niños son:

- Pruebas para detectar el ADN del VIH (11, 12)
- Pruebas para detectar el ARN del VIH (13-16)
- Pruebas para detectar el antígeno p24 (17, 18)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real permite detectar ARN o ADN del VIH y varios métodos automatizados están disponibles comercialmente. Esta técnica es más barata y fácil de estandarizar en comparación con los métodos previos de PCR y además proporciona varias ventajas en el diagnóstico temprano de la infección por el VIH en niños y en el monitoreo de la eficacia del TARV (19). Las pruebas ultrasensibles de antígeno p24 pueden ser una alternativa para usar en entornos con recursos limitados (20).

Recientemente, el uso de gotas de sangre seca (GSS) ha demostrado ser un método muy confiable para la recolección de la muestra para las pruebas de ADN y ARN y para las pruebas ultrasensibles de antígeno p24 del VIH (21-23). La GSS no requiere venopunción ya que puede obtenerse por punción de un dedo o del talón. Estas muestras conllevan un menor riesgo biológico que las muestras líquidas, son estables a temperatura ambiente durante períodos prolongados y son más fáciles de transportar, permitiendo

así la realización de los estudios en un laboratorio central (17). La validación definitiva de esta técnica podría facilitar un mayor acceso a las pruebas virológicas.

La identificación y el seguimiento de los hijos de mujeres infectadas por el VIH constituyen el primer paso necesario en el diagnóstico infantil. Cabe destacar que los niños menores de 18 meses en los que se sospeche o se haya confirmado la exposición al VIH deben acceder precozmente a ciertas intervenciones como el tratamiento preventivo con TMP/SMX aún cuando no se disponga de pruebas virológicas para hacer el diagnóstico definitivo de la infección por el VIH.

La prueba de los anticuerpos contra el VIH no puede usarse para diagnosticar en forma definitiva la infección por el VIH en menores de 18 meses; no obstante, puede ser útil para identificar niños de 9 a 12 meses de edad potencialmente no infectados cuando no han sido amamantados o suspendieron la lactancia materna al menos seis semanas antes de la realización de la prueba de anticuerpos ya que la mayoría de estos niños pierden los anticuerpos maternos a los 12 meses de edad.

A partir de los 18 meses de edad las pruebas de los anticuerpos contra el VIH, inclusive las pruebas rápidas del VIH o las pruebas de ELISA para detectar anticuerpos contra el VIH o una combinación de ambas, pueden utilizarse de manera confiable para diagnosticar en forma definitiva la infección por el VIH del mismo modo que se usan en los adultos.

Además, hay que tener en cuenta que cuando se solicita una prueba para determinar la infección por VIH se deben considerar los aspectos del consentimiento y la competencia para otorgarlo, la revelación del diagnóstico, la confidencialidad, la consejería, y la presencia de un padre o tutor legal identificado de acuerdo a las regulaciones locales. Cuando se diagnostica la infección en un niño de pocos meses es altamente probable que su madre también esté infectada, y también pueden estarlo el padre y los hermanos. Por consiguiente, se debe proporcionar una consejería apropiada y brindar apoyo familiar cuando se efectúan las pruebas de diagnóstico del VIH a los niños.

NIÑOS MENORES DE 18 MESES

El diagnóstico definitivo de infección por el VIH en niños menores de 18 meses solamente puede hacerse con pruebas virológicas. Las pruebas virológicas realizadas en las primeras 48 horas de vida del niño permiten identificar una infección intrauterina pero los resultados serán negativos en aquellos niños que se infectan durante los últimos meses del embarazo y el parto.

A las 4 semanas de edad las pruebas virológicas tienen una sensibilidad del 98% y si se realizan dos pruebas a partir de las 6 semanas de edad la misma llega al 99% (11). A los efectos del manejo clínico, incluido el inicio del TARV, el GELAC considera que en los países de la región es adecuado realizar el primer estudio virológico a las 4 semanas de vida y repetirlo al menos una vez más entre las 6 y las 24 semanas de edad para confirmar este resultado. En los casos en los que se utiliza una prueba de ADN cualitativo como primera muestra y ésta es positiva la confirmación mediante pruebas cuantitativas de ARN aporta una información adicional y además reduce el costo. Cuando el acceso a las pruebas virológicas es limitado la OMS sugiere que se realice la primera prueba virológica a partir de las 6 semanas de vida (9).

Un resultado positivo en las pruebas virológicas se considera altamente sugestivo de infección por el VIH. Este resultado debe ser confirmado con una nueva muestra, aunque se reconoce que repetir el estudio virológico puede no ser posible o asequible. La fiabilidad del laboratorio (determinada mediante la evaluación de los estándares de calidad) es fundamental para garantizar resultados confiables en estas pruebas. En los niños con pruebas virológicas positivas se debe realizar una prueba de anticuerpos a partir de los 18 meses de edad para confirmar la presencia de anticuerpos frente al VIH. En algunos países puede resultar más apropiado utilizar las pruebas de carga viral para el diagnóstico virológico antes que implementar métodos virológicos específicos para niños permitiendo de esta manera el acceso de estas pruebas también para los adultos. Cuando se usen las técnicas cuantitativas se debe considerar que los resultados positivos con un bajo nivel de carga viral (<10.000 copias/ml) pueden representar falsos positivos (24).

Diagnóstico de la infección por el VIH en niños en período de lactancia

Con el objetivo de evitar la TMI la OPS/OMS recomienda evitar la lactancia materna siempre y cuando esta opción sea aceptable, factible, asequible, sostenible y segura (AFASS). Por ello, el GELAC reconoce que es necesario que los países incrementen sus esfuerzos para alcanzar estos requisitos a fin de poder ofrecer esta alternativa a las mujeres que lo necesiten. No obstante, se ha reportado que la leche de fórmula conlleva una mayor morbilidad por otras causas y se ha asociado también a un mayor riesgo de transmisión del VIH en casos de lactancia mixta. Por lo tanto, cuando no pueda asegurarse el uso exclusivo de leche de fórmula, y teniendo en cuenta las condiciones mencionadas anteriormente, debe considerarse la lactancia materna exclusiva hasta que se cumplan las condiciones arriba señaladas (AFASS). Las madres deben recibir consejería y apoyo por lo menos durante los dos primeros años de vida del niño a fin de asegurar una alimentación adecuada. La consejería debe incluir la información de los riesgos y los beneficios de estas formas alternativas de alimentar al niño, las técnicas para llevarlas a cabo y los métodos terapéuticos para suprimir la producción de leche materna cuando sea necesario.

Si el niño es amamantado sigue en riesgo de contraer la infección por el VIH durante todo el período de lactancia (25). En consecuencia, una prueba virológica negativa en un niño amamantado no descarta la infección por el VIH. Basándose en la opinión de expertos, la OMS indica que las pruebas virológicas para detectar la infección por el VIH deben ser realizadas luego de 6 semanas de suspender por completo la lactancia materna.

Diagnóstico de la infección por el VIH cuando la madre o el niño han recibido ARV para la PTMI del VIH

Cuando se utiliza una prueba virológica basada en ADN para el diagnóstico del VIH el uso de fármacos ARV en la madre o el niño para la PTMI del VIH no tendría que afectar los resultados. El ADN del VIH sigue siendo detectable en las células mononucleares de la sangre periférica de los niños infectados por el VIH que han recibido TARV aunque la replicación viral sea indetectable con una prueba de ARN del VIH. No se sabe el efecto de los fármacos utilizados para la PTMI sobre los niveles de ARN en el niño. Entonces, se aconseja que estos métodos virológicos sean utilizados luego de las 4-6 semanas de la última exposición a los ARV.

Diagnóstico de la infección en niños cuyas madres reciben TARV

También se plantean cuestiones teóricas para determinar si el tratamiento materno con ARV durante la lactancia materna afecta o no la detección del ARN del VIH o del antígeno p24 en los niños debido a las concentraciones relativamente altas de ARV que se obtienen en los niños que son amamantados (26). La detección del ADN no se altera por el tratamiento materno con ARV. No se conoce el efecto del TARV de la madre sobre los niveles de carga viral en los niños. Los expertos recomiendan que estos métodos virológicos sean utilizados luego de las 4-6 semanas de la última exposición a los ARV.

NIÑOS MAYORES DE 18 MESES

En los niños mayores de 18 meses (con exposición conocida o desconocida al VIH) el diagnóstico definitivo de la infección por el VIH puede hacerse con la prueba de determinación de anticuerpos, inclusive utilizando los mismos algoritmos de los adultos (Fig. 1). Si se obtiene un resultado positivo en una prueba de determinación de anticuerpos se debe continuar con los algoritmos nacionales y, mínimamente, se debe realizar una segunda prueba de anticuerpos mediante un método diferente (27-29). La ventaja del uso de las pruebas rápidas

de determinación de anticuerpos para el diagnóstico del VIH radica en que los resultados de las mismas se pueden obtener en el mismo momento de la visita clínica.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO PRESUNTIVO DE INFECCIÓN POR EL VIH

Ningún algoritmo de diagnóstico clínico ha resultado ser altamente sensible ni específico para el diagnóstico de la infección por el VIH. Raramente los algoritmos clínicos tienen una sensibilidad superior al 70% respecto al diagnóstico certero de la infección (30), varían considerablemente con la edad y son poco confiables en niños menores de 12 meses (31). Sin embargo, existen algunas situaciones donde no se dispone de pruebas diagnósticas y entonces puede ser necesario hacer un diagnóstico clínico de infección por VIH para iniciar un tratamiento que puede preservar la vida de un niño menor de 18 meses gravemente enfermo. En la actualidad no se cuenta con suficientes datos para recomendar el uso de algoritmos clínicos para confirmar la infección por el VIH ya sea solos o combinados con la determinación del recuento de linfocitos CD4 u otros parámetros. Es importante aclarar que la clasificación clínica de la enfermedad por el VIH realizada por la OMS solamente debe utilizarse cuando se haya confirmado la infección por el VIH.

El GELAC sugiere trabajar para mejorar la sospecha temprana de la infección por el VIH frente a casos sintomáticos con el fin de realizar un diagnóstico oportuno en niños, en especial en los servicios con mayor prevalencia de infección por VIH como los centros de apoyo nutricional y las clínicas de manejo de TB.

En los niños menores de 18 meses con síntomas y signos sugestivos de infección por VIH y sin acceso a pruebas virológicas puede ser necesario realizar un diagnóstico clínico presuntivo de la infección por el VIH para decidir la necesidad de iniciar TARV (véase la sección V).

En los niños mayores de 18 meses con síntomas y signos sugestivos de VIH la OPS/OMS recomienda fuertemente utilizar una prueba de detección anticuerpos según los protocolos nacionales de diagnóstico de infección por el VIH (Tabla 2 y Fig. 1).

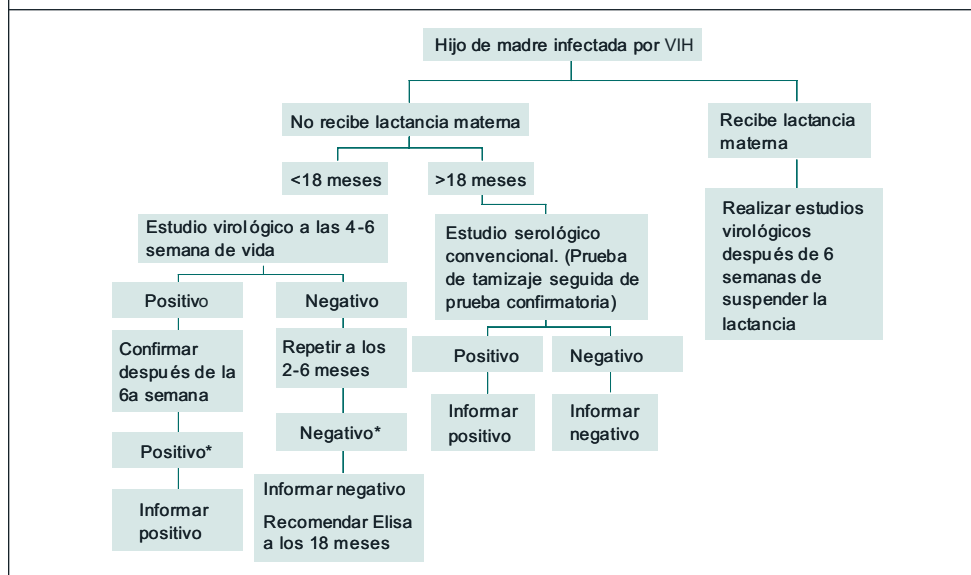
Determinadas condiciones clínicas son extremadamente infrecuentes en pacientes sin infección por el VIH (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, candidiasis esofágica, neumonía intersticial linfóide, sarcoma de Kaposi o meningitis criptocócica), por lo tanto el diagnóstico de estas afecciones indica infección por VIH y la necesidad de realizar la prueba de determinación de anticuerpos para el diagnóstico del VIH. La tabla 2 resume las metodologías recomendadas para establecer la presencia de infección por VIH.

Tabla 2. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE LOS MÉTODOS PARA ESTABLECER LA PRESENCIA DE INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS

Método de diagnóstico	Recomendaciones de uso	Fuerza de la recomendación/ Nivel de la evidencia
Métodos virológicos	Diagnóstico de la infección en los niños menores de 18 meses. Se recomienda realizar la prueba inicial a partir de las 4 semanas de vida	ADN del VIH [A I] ARN del VIH [B I] Antígeno p24 ultrasensible [C II]
Prueba de anticuerpos frente al VIH	Diagnóstico de la infección por el VIH en la madre o identificación de la exposición al VIH en el lactante	[A I]
	Diagnóstico de la infección por el VIH en niños a partir de los 18 meses de edad	[A I]
	Identificación de los niños menores de 18 meses que probablemente están infectados por el VIH en situaciones que se requiere apoyar un diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad grave por el VIH para poder así iniciar el TARV	[A I] ^a
	Descartar la infección en los niños menores de 18 meses que han estado expuestos al VIH y nunca han sido amamantados	[A I]
	Descartar la infección en los niños menores de 18 meses que han estado expuestos al VIH y han sido amamantados pero suspendieron la lactancia por lo menos 6 semanas antes de la prueba	[A IV]

^a El grupo de los niños menores de 18 meses con una prueba de anticuerpos positiva contra el VIH incluye a los niños infectados y a los niños no infectados que cuentan con anticuerpos maternos. A los 12 meses de edad la mayoría de los niños no infectados han perdido los anticuerpos maternos y por ello un resultado positivo suele indicar infección por el VIH, aunque se recomienda hacer una segunda prueba confirmatoria a los 18 meses de edad.

Figura 1. DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS EXPUESTOS AL VIH EN ENTORNOS DE RECURSOS LIMITADOS PARA FACILITAR EL ACCESO A LA ATENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y EL TARV



* En caso de un resultado inconsistente (por ej., un resultado negativo después de uno positivo o un resultado positivo después de uno negativo) se requiere una nueva muestra para su confirmación.

5. ¿CUÁNDO INICIAR EL TARV EN LOS NIÑOS?

La decisión para iniciar el TARV en los niños depende de la evaluación clínica e inmunológica. Ésta es particularmente importante en los menores de 12 meses infectados por el VIH dada la elevada mortalidad que presentan sin tratamiento, la misma alcanza el 40% al año de edad (2, 3, 32-34). Para facilitar el acceso universal al TARV la OPS/OMS refuerza la importancia de los parámetros clínicos en la decisión de iniciar el tratamiento a fin de permitir que todos los niños que lo necesiten lo reciban, incluso cuando el diagnóstico de la infección por el VIH es presuntivo o cuando no se dispone de recuento de linfocitos CD4. La decisión sobre el inicio del TARV debe incluir también la evaluación del ambiente social del niño y la identificación de un cuidador claramente definido que conozca el pronóstico de la infección por el VIH y las implicaciones del TARV (tratamiento de por vida, consecuencias de la falta de adherencia, administración, efectos secundarios y conservación de los medicamentos). El grado de conocimiento del niño y del resto de la familia acerca del diagnóstico también es importante cuando se toman decisiones acerca del inicio del TARV. Se debe facilitar el acceso a los padres y, cuando sea posible, a un cuidador secundario (de refuerzo) a la educación, el apoyo nutricional (véase la sección XIII) y a los grupos de apoyo familiar.

Cierta evidencia reciente sugiere que se debe tener un enfoque más proactivo en el inicio del tratamiento en los niños. Los resultados preliminares de un estudio aleatorizado en el que se compara la estrategia de iniciar el TARV inmediatamente después del diagnóstico (antes de las 12 semanas de vida) frente a los criterios clásicos de tratamiento demostraron que lo primero se asocia a una mejor supervivencia. El estudio Niños en Terapia Antirretroviral Precoz (o CHER, por su sigla en inglés) demostró que, a las 32 semanas de seguimiento, el 96% de los niños que iniciaban el TARV antes de las 12 semanas seguían vivos frente al 84% de sobrevivientes de aquellos que recibieron tratamiento diferido según las recomendaciones actuales. Estos hallazgos tienen grandes implicancias en el ámbito de la salud pública y han demostrado que el tratamiento temprano de niños infectados en entornos de recursos limitados puede aumentar las posibilidades de supervivencia. Además, se refuerza la necesidad de realizar el diagnóstico de los niños lo más temprano posible así como facilitar el acceso al TARV a todos los niños infectados por el VIH, lo cual puede resultar más beneficioso que

el enfoque tradicional basado en las cifras de CD4. Estos resultados están siendo evaluados por varios organismos y entidades regulatorias a fin de ser considerados para su posible implementación en diferentes centros de tratamiento¹.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

La Clasificación Clínica Pediátrica de la OMS de las enfermedades relacionadas al VIH se ha revisado recientemente y se ha armonizado con el sistema de clasificación de los adultos (tabla 3).

Los estadios clínicos se han desarrollado para ser utilizados en casos confirmados de infección por el VIH. Tienen un valor informativo durante la evaluación al inicio de la atención de la infección por el VIH y pueden usarse especialmente cuando no se dispone del recuento de los linfocitos CD4 para guiar las decisiones sobre el inicio de la profilaxis con TMP/SMX o sobre el momento oportuno del comienzo, cambio o interrupción del TARV.

Un análisis preliminar de la estadificación clínica revisada de la OMS en la visita inicial y de la presencia de enfermedades en los niños que participaron en el estudio CHAP (Profilaxis Antibiótica en Niños con VIH) (35) demostró que los estadios clínicos en pacientes sin TARV pueden predecir la mortalidad. Por ende, los estadios clínicos indican la urgencia con la que debe iniciarse el TARV (tabla 4). El TARV potente y eficaz mejora la situación clínica y revierte el estadio clínico.

Aún es insuficiente la información acerca de la utilidad de los criterios clínicos para decidir el cambio del régimen ARV por fracaso cuando no se dispone de CD4 ni carga viral (véase la sección X).

Clasificación de las enfermedades asociadas al VIH	Estadio clínico de la OMS
Asintomática	1
Leve	2
Avanzada	3
Grave	4

^a En el anexo B se dan detalles adicionales de los eventos clasificadores y los criterios para reconocerlos

¹ Violari A., et al. Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young HIV-infected infants: evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) Study. Special session: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no. WESS103

Tabla 4. RECOMENDACIONES PARA EL INICIO DEL TARV EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH SEGÚN EL ESTADÍO CLÍNICO Y LA DISPONIBILIDAD DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS

Estadío pediátrico de la OMS	Disponibilidad de recuento de linfocitos CD4 ^b	Recomendación terapéutica específica para cada edad [AI]*	
		Menores de 12 meses	Mayores de 12 meses
4 ^a	Disponible	Tratar a todos	
	No disponible		
3 ^a	Disponible	Tratar a todos	Tratar a todos; guiándose por los CD4 en los niños que padezcan TB ^c , neumonía intersticial linfóide, leucoplasia oral vellosa o trombocitopenia
	No disponible		Tratar a todos ^c
2	Disponible	Tratar guiándose por el recuento de CD4 ^d	
	No disponible	Tratar guiándose por el RTL ^d	
1	Disponible	Tratar guiándose por el recuento de CD4 ^d	
	No disponible	No tratar	

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Estabilizar cualquier infección oportunista antes de iniciar el TARV.

^b Si bien no es imprescindible para iniciar el tratamiento el valor inicial de CD4 es útil para monitorizar el TARV.

^c En los niños con TB pulmonar o ganglionar la cifra de CD4 y el estadio clínico se deben utilizar para determinar la necesidad del TARV y el momento de iniciarlo en relación al tratamiento tuberculostático (véase la sección XII).

^d Referirse a la tabla 5 para los valores de recuento de CD4 y a la tabla 6 para los valores del RTL.

EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA DE LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

Actualmente es posible medir los parámetros inmunológicos del niño y evaluar la gravedad de la inmunodeficiencia relacionada con el VIH para guiar la toma de decisiones sobre el inicio del TARV. Los resultados de la determinación de los linfocitos CD4 deben usarse conjuntamente con la evaluación clínica. El recuento de linfocitos CD4 y el recuento de linfocitos totales (RTL) en los niños sanos que no están infectados por el VIH son más elevados que los de los adultos no infectados. Los valores disminuyen paulatinamente hasta alcanzar cifras similares a los de los adultos hacia los 6 años de edad. Entonces, la edad debe considerarse como una variable en el momento de evaluar los resultados de los parámetros inmunológicos (36-38). En los niños menores de 5 años el recuento absoluto de CD4 suele variar más que el porcentaje por lo que actualmente se considera que en esta población es más útil la medición del porcentaje de CD4+. Los valores absolutos de CD4, y en menor medida el porcentaje de CD4+, fluctúan en un mismo individuo y pueden variar con las enfermedades intercurrentes, los cambios fisiológicos, el momento en que se realizó el examen o la variabilidad de las pruebas. Por lo tanto, las determinaciones seriadas proporcionan más información que los valores individuales y reflejan

tendencias a lo largo del tiempo. Cuando el TARV es efectivo se observa una mejoría clínica y también se produce una recuperación inmunológica. Cuando la decisión de iniciar el TARV se basa solamente en los criterios inmunológicos, particularmente en los niños asintomáticos o con síntomas leves de infección por el VIH (etapas clínicas 1 y 2), se debe contar por lo menos con dos valores por debajo del umbral de linfocitos CD4+ establecido para indicar tratamiento debido a la variabilidad del valor absoluto y el porcentaje de linfocitos CD4+. El valor de CD4 también es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Los umbrales de CD4 establecidos para definir inmunodeficiencia grave (< 25% para niños menores de 12 meses ó < 20% para niños de 12-36 meses ó < 15% para niños mayores de 36 meses) (tabla 5) derivan de datos longitudinales tomados de niños infectados por el VIH y, excepto en los niños menores de 12 meses, se correlacionan con un riesgo de mortalidad al año \leq 5% (39). Estos umbrales indican el valor a partir del cual está indicado el TARV. Cabe destacar que en los niños menores de 6 meses el porcentaje de CD4+ o el recuento absoluto de CD4 son menos predictivos de mortalidad por el alto riesgo de muerte en este grupo, incluso en aquellos con un porcentaje alto de linfocitos CD4+ (\geq 25% o 1.500 células/mm³). En los países donde se realiza sistemáticamente el análisis virológico desde el nacimiento la mayoría de los expertos tienden a iniciar el TARV en todos los niños con infección por el VIH confirmada debido al escaso valor predictivo del recuento de CD4. Cuando no se cuenta con el porcentaje de CD4+ se pueden utilizar los valores absolutos. En los niños mayores de 5 años se puede usar el mismo punto de corte que en los adultos, es decir CD4 \leq 200 células/mm³ (tabla 5).

En todos los niños se debe iniciar el TARV antes que los valores caigan por debajo de estos umbrales. Cabe resaltar que la enfermedad grave y la enfermedad avanzada por VIH siempre requieren TARV (ver tabla 3 y anexo C). Sin embargo, en los niños mayores de 12 meses con un estadio de enfermedad avanzada por VIH debido a determinadas con-

Tabla 5. CRITERIOS PARA DEFINIR INMUNODEFICIENCIA GRAVE POR EL VIH SEGÚN RECUENTO DE LINFOCITOS CD4

Marcador inmunológico ^a	Recomendaciones para iniciar TARV específicas para cada edad ^b [A I]*			
	Menores de 12 meses	12-36 meses	36-60 meses	Mayores de 5 años
Porcentaje de CD4+ ^c	< 25%	< 20%	< 15%	< 15%
Número absoluto de CD4 ^c	< 1.500 células/mm ³	< 750 células/mm ³	< 350 células/mm ³	< 200 células/mm ³

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Los marcadores inmunológicos complementan la evaluación clínica y por consiguiente deben usarse en combinación con la clasificación clínica. Preferentemente, los CD4 se deben determinar después de estabilizar las enfermedades intercurrentes que se presentan en forma aguda.

^b Se debe iniciar el TARV con estos puntos de corte independientemente del estadio clínico. Una caída de la cifra de CD4 por debajo de estos niveles aumenta significativamente el riesgo de progresión de enfermedad y de mortalidad.

^c En los niños menores de 5 años es preferible utilizar el porcentaje de CD4+.

diciones del estadio clínico 3 (como tuberculosis (TB), neumonía intersticial linfoidea, trombocitopenia o leucoplasia oral vellosa) las determinaciones de los linfocitos CD4 pueden ayudar a decidir si el inicio del tratamiento debe ser inmediato.

Un nivel de CD4 > 20% en niños de 12-36 meses ó CD4 > 15% o > 200 células/mm³ en niños mayores de 5 años sugiere que se puede retrasar el inicio del TARV. En niños con TB pulmonar o ganglionar el recuento de linfocitos CD4 y el cuadro clínico pueden servir de guía para decidir si es urgente iniciar el TARV o si el mismo se puede retrasar (sección XII). En el anexo C se presenta la clasificación inmunológica revisada de la OMS.

El RLT predice significativamente el riesgo de mortalidad en los niños infectados por el VIH (40). Los umbrales recomendados (RLT < 4.000 células/mm³ para niños menores de 12 meses, < 3.000 células/mm³ para niños de 12-36 meses, < 2.500 células/mm³ para niños de 3-5 años y < 2.000/mm³ para niños de 5-8 años) (tabla 6) determinan un riesgo de mortalidad similar a la de los valores de CD4 (41). Como ya ocurre con el porcentaje y el recuento absoluto de CD4+ el valor predictivo de mortalidad del RTL en los niños menores de 6 meses también es pobre, y la mortalidad es igualmente elevada inclusive con RLT elevados. En niños menores de 8 años que presentan una enfermedad en estadio clínico 2 de la OMS se puede utilizar el RLT como indicador de la necesidad de iniciar TARV cuando no se tiene acceso a la determinación de linfocitos CD4+.

La figura del anexo D muestra el riesgo de mortalidad a los 12 meses según los umbrales seleccionados para valores de porcentajes de CD4+, recuento absoluto de CD4 y RTL. La tabla 4 resume las recomendaciones para iniciar el TARV en los niños infectados por el VIH según el estadio clínico y la disponibilidad de marcadores inmunológicos. La tabla 5 enumera los criterios según el recuento de CD4 para definir inmunodeficiencia grave y la tabla 6 muestra los criterios según el RTL para iniciar TARV en niños.

Tabla 6. CRITERIOS PARA DEFINIR INMUNODEFICIENCIA GRAVE POR EL VIH QUE REQUIERE TARV EN NIÑOS EN EL ESTADÍO CLÍNICO 2 SEGÚN EL RTL Y CUANDO LA DETERMINACIÓN DE CD4 NO ESTÁ DISPONIBLE

Marcador inmunológico ^a	Recomendación específica para cada edad en relación al inicio del TARV ^b [C II]*			
	Menores de 12 meses	12-36 meses	36-60 meses	5-8 años ^c
RTL	< 4.000 células/mm ³	< 3.000 células/mm ³	< 2.500 células/mm ³	< 2.000 células/mm ³

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Los marcadores inmunológicos complementan la evaluación clínica y por consiguiente deben usarse en combinación con la clasificación clínica.

^b La caída del RTL por debajo de estos niveles aumenta significativamente el riesgo de progresión de enfermedad y de mortalidad.

^c No se dispone de datos para recomendar el uso del RTL en niños mayores de 8 años.

CRITERIOS PARA INICIAR EL TARV EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE ENFERMEDAD GRAVE POR EL VIH

En aquellos casos donde el acceso a las pruebas de diagnóstico virológico aún no están disponibles la OMS, guiada por la opinión de expertos, ha desarrollado criterios clínicos para el diagnóstico presuntivo de enfermedad grave por el VIH en niños menores de 18 meses para poder así realizar una atención adecuada de los niños potencialmente infectados por el VIH. El diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad grave por el VIH requiere el manejo apropiado de las enfermedades agudas presentes y la instauración o referencia para el TARV. El uso del diagnóstico clínico presuntivo de infección en un niño menor de 18 meses para iniciar el TARV debe estar asociado a los esfuerzos inmediatos para confirmar el diagnóstico de infección por el VIH con la mejor prueba diagnóstica disponible a nivel nacional o local y luego con la prueba de determinación de anticuerpos frente al VIH a los 18 meses de edad; en ese momento se debe ajustar la decisión de continuar el tratamiento de acuerdo a los resultados.

En los niños que han comenzado el TARV en función de un diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad grave por el VIH se debe monitorizar estrictamente el tratamiento. Este último debe suspenderse cuando se descarte en forma segura la infección por el VIH y luego que la exposición (por ejemplo, lactancia materna) haya cesado.

En niños mayores de 18 meses no se necesitan criterios clínicos para realizar un diagnóstico presuntivo de infección por el VIH ya que a esta edad la prueba de determinación de anticuerpos confirma el estado de infección por el VIH.

El cuadro 1 enumera los criterios de diagnóstico clínico presuntivo y el cuadro 2 resume las recomendaciones de la OPS/OMS para el inicio del TARV en niños.

Cuadro 1. CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE ENFERMEDAD GRAVE POR EL VIH EN NIÑOS MENORES DE 18 MESES QUE REQUIEREN TARV CUANDO NO SE DISPONE DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

[B IV]*

El diagnóstico presuntivo de enfermedad grave por el VIH se establece en las siguientes situaciones:

- 1) - Se confirma que el lactante presenta resultados positivos de anticuerpos contra el VIH
y
tiene criterios diagnósticos de cualquier enfermedad marcador de SIDA^a
ó
el lactante está sintomático y presenta dos o más de las siguientes afecciones:
Candidiasis oral^b
Neumonía grave^b
Sepsis grave^b
- 2) - Se presentan otros factores que apoyan el diagnóstico de enfermedad grave por el VIH en un lactante expuesto al VIH:
-Madre con enfermedad avanzada relacionada al VIH o que falleció recientemente por VIH
-Porcentaje de CD4+ < 20%^c

Se debe confirmar el diagnóstico de infección por VIH lo antes posible.

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Las enfermedades marcadoras del sida incluyen algunas (no todas) de las afecciones clínicas del estadio 4 pediátrico (por ejemplo, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, meningitis criptocócica, síndrome de desgaste por el VIH, sarcoma de Kaposi o TB extrapulmonar).

^b Según la definición de AIEPI:

Candidiasis oral: Pequeñas placas blandas de color blanco cremoso a amarillo situadas sobre una mucosa enrojecida o de color normal que frecuentemente se desprenden al rasparlas (pseudomembranas) ó manchas rojas en la lengua, el paladar o la mucosa yugal que suelen ser dolorosas o molestas.

Neumonía grave: Tos o dificultad respiratoria en un niño con tiraje torácico, estridor o cualquiera de los signos generales de peligro de la AIEPI (niño letárgico o inconsciente, rechazo o dificultad para alimentarse, vómitos, presencia o antecedentes de convulsiones) durante la enfermedad actual y que responde a antibióticos.

Sepsis grave: Fiebre o hipotermia en un niño pequeño con cualquier signo grave (taquipnea, tiraje torácico, abombamiento de la fontanela, letargia, reducción de los movimientos, rechazo o dificultad para alimentarse, convulsiones).

^c Se desconoce la frecuencia de disminución del recuento de CD4 en estas afecciones en niños no infectados por el VIH.

Cuadro 2. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA OPS/OMS PARA INICIAR TARV EN NIÑOS

- 1) - El TARV se debe iniciar en niños con infección establecida por el VIH (sección IV) en las siguientes situaciones:
 - Una enfermedad del estadio clínico 4 de la clasificación pediátrica de la OMS (independientemente de la cifra de CD4).
 - Una enfermedad del estadio clínico 3 de la clasificación pediátrica de la OMS (independientemente de la cifra de CD4, aunque esta determinación puede orientar la decisión). En los niños mayores de 12 meses con TB, neumonía intersticial linfoidea, leucoplasia oral vellosa o trombocitopenia se puede retrasar el inicio del tratamiento si se dispone de recuento de CD4 y los valores de éstos están por encima del umbral^a para iniciar TARV.
 - Una enfermedad del estadio clínico 2 de la clasificación pediátrica de la OMS con valores de CD4 iguales o por debajo del umbral^b para iniciar TARV.
 - Una enfermedad del estadio clínico 1 de la clasificación pediátrica de la OMS con valores de CD4 iguales o por debajo del umbral para iniciar TARV.
- 2) - Si no se cuenta con pruebas de diagnóstico virológico para confirmar la infección por el VIH se considerará el TARV en los niños menores de 18 meses de edad que presentan serología positiva para el VIH y en los cuales se ha diagnosticado clínicamente una presunta enfermedad grave por el VIH^c.

^a En la tabla 5 se presentan los valores umbrales de CD4.

^b En la tabla 6 se presentan los valores del RTL. El RTL es útil en la toma de decisiones en niños con enfermedad en estadio clínico 2 y se debe considerar solamente cuando no se dispone de la determinación de los linfocitos CD4.

^c En el cuadro 1 se presentan los criterios para el diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad grave por el VIH.

6. ¿CON QUÉ INICIAR? REGÍMENES DE TARV DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADOS EN NIÑOS

CONSIDERACIONES RESPECTO A LAS FORMULACIONES DISPONIBLES DE MEDICAMENTOS Y LAS DOSIS PEDIÁTRICAS

Para adultos y niños mayores se cuenta con medicamentos ARV de calidad asegurada², combinaciones a dosis fija (CDF)³ o presentación en blísteres que incluyen los medicamentos combinados⁴. Se espera que en el futuro este tipo de presentaciones se encuentren cada vez más disponibles para la administración de TARV a niños pequeños. Para adultos existen combinaciones ARV que se administran una vez al día simplificando así los esquemas. Entre las ventajas de las combinaciones CDF y las combinaciones que se administran una vez al día se incluyen la mejor adherencia al tratamiento (limitando la aparición de resistencia a las drogas) y la simplificación del almacenamiento y la logística de distribución de los ARV.

Los jarabes y las soluciones siguen siendo necesarios para tratar a los niños muy pequeños que no pueden ingerir cápsulas o comprimidos enteros pero tienen varios inconvenientes como la limitada disponibilidad, el costo elevado, la dificultad de almacenamiento, el reducido período máximo de almacenamiento, los excipientes con alcohol y el sabor poco agradable. A medida que los niños crecen es preferible administrar formulaciones sólidas (fragmentos de comprimidos ranurados o preparados de combinación: véase el informe de la reunión de la OMS/UNICEF sobre las formulaciones de ARV pediátricos en la página web <http://www.who.int/3by5/en/finalreport4Apr.pdf>). Para algunos ARV se dis-

² En el contexto de este documento, los medicamentos ARV en combinaciones de dosis fija con garantía de calidad, incluyen productos individuales en los que se considera se cumplen las normas internacionales de calidad, seguridad y eficacia. Para consultar el trabajo de la OMS sobre la precalificación de los ARV véase: <http://www.who.int/3by5/amds/en/>.

³ Las combinaciones de dosis fija, incluyen dos o más productos farmacológicos activos en la misma pastilla, cápsula, solución o gránulos.

⁴ Un blister es un envase de plástico por lo general con base de aluminio que contiene dos o más cápsulas o comprimidos.

pone de cápsulas y comprimidos con dosis lo suficientemente bajas como para permitir la dosificación exacta en los niños. Aunque se ha evaluado la farmacocinética de comprimidos triturados o del fraccionamiento de las cápsulas de algunos ARV, existen aún muchos productos utilizados en los adultos en los que no se cuenta con datos farmacocinéticos que permitan establecer la dosis a utilizar en niños en forma segura, o que se presentan en dosis inapropiadas para uso pediátrico, o que no tienen todos los componentes del medicamento distribuidos en forma homogénea.

En Tailandia (42) y Uganda (43) se han registrado beneficios virológicos e inmunológicos en niños que recibieron comprimidos fraccionados de una CDF para adultos de estavudina, lamivudina y nevirapina (d4T/3TC/NVP); sin embargo, el uso de comprimidos que deben dividirse, particularmente si se trata de comprimidos no ranurados, puede resultar en una dosificación insuficiente o excesiva con el riesgo de aparición de resistencia a la droga o de toxicidad respectivamente. Las dosis no pueden ajustarse fácilmente a medida que los niños crecen, esto puede contribuir aún más a administrar una dosis inferior a la necesaria. El fraccionamiento de las formulaciones sólidas de ARV para adultos, aunque no sea óptimo, puede ser la única opción actualmente disponible para el tratamiento de algunos niños y puede considerarse cuando no se dispone de ninguna otra opción. El uso de un cúter para cortar los comprimidos es útil pero se recomienda no cortar los comprimidos en fracciones inferiores a la mitad. Los estudios farmacocinéticos realizados en niños de Malawi confirman que para los niños pequeños es mejor usar formulaciones líquidas de los medicamentos por separado que dividir las formulaciones CDF que se usan en adultos (44).

La dosificación en los niños se basa generalmente en la superficie corporal (sc) o el peso (45). Obviamente estos parámetros van cambiando con el crecimiento por lo que las dosis se deben ir ajustando para evitar el riesgo de subdosificación. La estandarización es importante, y es aconsejable proporcionar a los trabajadores de salud tablas de dosis simplificadas de ARV a administrar. Dichas tablas pueden variar de un lugar a otro de acuerdo con los medicamentos ARV y las formulaciones disponibles en cada país. La OMS ha desarrollado ejemplos de tablas de dosis basadas en el peso y herramientas para ayudar a los países en la estandarización y el cálculo de las dosis de los ARV (anexo E).

CONSIDERACIONES RESPECTO A LA ELECCIÓN DEL RÉGIMEN DE PRIMERA LÍNEA

Los estudios de terapia antirretroviral en niños demostraron beneficios similares a los obtenidos en los adultos con respecto a la morbilidad, la mortalidad y los marcadores

subrogantes con diferentes esquemas ARV (32, 46-49). La opción preferida de un régimen de primera línea para los niños está constituida por dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) más un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) (cuadro 3). Estos medicamentos impiden la replicación del VIH mediante la inhibición de la acción de la transcriptasa inversa, el VIH usa esta enzima para hacer una copia de ADN de su ARN. Los regímenes basados en 2 INTI + 1 INNTI son eficaces y generalmente menos costosos, las formulaciones genéricas suelen estar disponibles con mayor frecuencia y no se requiere una cadena de frío; además, permiten preservar para la segunda línea a una clase potente de ARV como los inhibidores de la proteasa [IP]. Las desventajas de este esquema incluyen la vida media más larga de los INNTI y el hecho de que una mutación única se asocia a la resistencia a algunos componentes de este esquema (por ejemplo la lamivudina o el INNTI) que en los INNTI puede significar resistencia a toda la familia de este tipo de fármacos.

Los componentes activos de estos regímenes incluyen 2 INTI (zidovudina [AZT], estavudina [d4T] o abacavir [ABC] y lamivudina [3TC] o emtricitabina [FTC]) + 1 INNTI (efavirenz [EFV] o nevirapina [NVP]). Actualmente no se recomienda el uso de efavirenz en niños menores de 3 años debido a que no se dispone de suficiente información sobre la dosificación; en consecuencia, en estos niños la nevirapina es el INNTI recomendado. Otra inquietud respecto a los INNTI como componentes de regímenes de primera línea es su uso en adolescentes (véase la sección XIV) debido al potencial teratogénico del efavirenz en el primer trimestre del embarazo y a la hepatotoxicidad de la nevirapina en los adolescentes con recuentos absolutos de CD4 >250 cél/mm³. Los datos disponibles en niños indican una incidencia muy baja de hepatotoxicidad grave con la nevirapina y cuando la misma se presenta no está asociada al recuento de CD4 (50).

Cuadro 3. RESUMEN DE LOS REGÍMENES DE TARV DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADOS PARA NIÑOS

Régimen de 2 INTI + 1 INNTI:[A II]*

Combinación de INTI de elección:

AZT^a + 3TC^b + NVP^c/EFV^d

Combinaciones alternativas de INTI:

ABC + 3TC^b + NVP^c/EFV^d

d4T^a + 3TC^b + NVP^c/EFV^d

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Se recomienda reservar d4T para casos de toxicidad por AZT.

^b Cuando FTC esté disponible puede usarse en reemplazo de 3TC a partir de los 3 meses de edad.

^c La NVP debe usarse con cuidado en las adolescentes pospúberes (consideradas como adultos en lo referido a tratamiento) con recuentos absolutos de CD4 iniciales >250cél/mm³.

^d El EFV no se recomienda actualmente para los niños menores de 3 años y se debe evitar en las adolescentes pospúberes que estén en el primer trimestre del embarazo o sean sexualmente activas y no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

El régimen de 3 INTI (AZT/d4T + 3TC + ABC) puede considerarse una opción para simplificar el tratamiento inicial en circunstancias especiales (cuadro 4). Este esquema ha demostrado una potencia virológica algo inferior comparado con esquemas con dos clases de ARV en los estudios realizados en adultos (51-54). Por lo tanto, su uso se restringe a circunstancias especiales como niños que reciben tratamiento antituberculoso (debido a las interacciones de la NVP con la rifampicina (véase la sección XII), adolescentes embarazadas con recuentos absolutos de CD4 >250 cél/mm³, o también podría considerarse la presentación en CDF en adolescentes en los que se prevea o se haya confirmado la falta de adherencia al tratamiento (véase la sección XIV).

ELECCIÓN DE LOS INTI

La zidovudina (AZT) habitualmente es bien tolerada por los niños. Puede causar anemia y neutropenia graves a las pocas semanas del tratamiento; por ende, es importante monitorizar la hemoglobina antes del inicio del tratamiento y durante el seguimiento, particularmente en zonas de paludismo o lugares donde la desnutrición es común y la anemia tiene una alta prevalencia en niños pequeños. La formulación líquida de AZT en grandes volúmenes no suele ser bien tolerada y puede requerir el reemplazo por otro nucleósido. Las complicaciones metabólicas son menos frecuentes que con d4T, aunque se han descrito casos potencialmente fatales de acidosis láctica. En caso de sospecha de acidosis láctica se debe suspender definitivamente el AZT y no debe utilizarse d4T en su reemplazo (55, 56).

La lamivudina (3TC) es un INTI potente con excelentes características de eficacia, seguridad y tolerabilidad en los niños infectados por el VIH y constituye un componente fundamental del régimen terapéutico con dos INTI. Se administra generalmente dos veces al día en los niños y se ha incorporado en varias combinaciones de dosis fija. La información referida a la dosificación una vez al día es escasa pero, por ahora, demuestra que los resultados no son inferiores que si se administra dos veces al día; esto permite, entonces, mejorar la adherencia especialmente si el régimen completo se administra una vez al día (57, 58).

Cuadro 4. RÉGIMEN ALTERNATIVO DE TARV RECOMENDADO EN NIÑOS PARA SIMPLIFICAR EL MANEJO DE LA TOXICIDAD, LA COMORBILIDAD Y LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Régimen de 3 INTI: [C III]*
AZT/d4T^a + 3TC^b + ABC

* Fuerza de la recomendación y nivel de evidencia.

^a No debe administrarse AZT en combinación con d4T.

^b Cuando FTC esté disponible puede usarse en reemplazo de 3TC a partir de los 3 meses de edad

La emtricitabina (FTC) es un nuevo INTI que se ha incluido recientemente como una opción en los regímenes de primera línea recomendados por la OMS para los adultos y que también está disponible para uso pediátrico. La FTC se relaciona estructuralmente con el 3TC y tiene un perfil de resistencia similar por lo que estos fármacos no deben indicarse simultáneamente. Su farmacocinética permite administrarla una vez al día (59, 60). Puede usarse en niños a partir de los 3 meses de edad como una alternativa al 3TC, aunque es más costosa.

La estavudina (d4T) es un INTI que se utilizó ampliamente debido a que presenta una mejor tolerancia que el AZT y porque no requiere controles de hemoglobina. Sin embargo, es el INTI que más se ha asociado a lipoatrofia (61) y acidosis láctica. Además, se han observado casos con elevación de las transaminasas y pancreatitis; también puede causar neuropatía periférica, aunque parece ser menos frecuente en niños que en adultos (62, 63). Las formulaciones líquidas de d4T requieren cadena de frío y las cápsulas de menor tamaño son de 15 mg. La OPS/OMS señala que es conveniente comenzar a planificar el abandono de los regímenes que contienen d4T con el fin de evitar o minimizar las predecibles toxicidades relacionadas con este medicamento; por esta razón d4T no figura entre los INTI de elección en el régimen de primera línea.

El abacavir (ABC) se ha incluido en esta revisión de las guías pediátricas como un INTI alternativo en el tratamiento de primera línea provocando un cambio respecto a las guías del año 2003 que lo reservaban para los regímenes de segunda línea. Los resultados de ensayos clínicos en personas sin exposición previa a TARV en los que se demuestra la eficacia de esta droga, la disponibilidad de ABC en presentación pediátrica y la posibilidad de ofrecer tratamiento a los padres e hijos infectados por el VIH con ABC/3TC motivaron la introducción de este fármaco en los esquemas de primera línea. En un ensayo aleatorizado multicéntrico se compararon diferentes esquemas con NFV + ABC/3TC o ABC/AZT o AZT/3TC (64) y los resultados arrojaron que los regímenes que contenían ABC como un INTI (NFV/ABC/3TC o NFV/ABC/AZT) fueron más eficaces que los que contenían AZT/3TC en niños con infección por el VIH-1 sin tratamiento previo, y además con un perfil de seguridad similar al de los adultos y con menor toxicidad hematológica. Por consiguiente, las combinaciones de INTI que contienen ABC proporcionan un buen esquema de soporte para ser usado con un INNTI. Entre todos los INTI el ABC y el TDF poseen el menor efecto sobre el ADN mitocondrial. El ABC es el sustituto de elección para el d4T en los niños que desarrollan acidosis láctica. El ABC también podría reemplazar al AZT en caso de intolerancia o efectos adversos. No obstante, el ABC se asocia a una reacción de hipersensibilidad en casi el 3% de los niños que lo reciben y

puede ser potencialmente fatal (64). En los niños en los que se sospeche una reacción de hipersensibilidad el ABC debe ser suspendido en forma definitiva (véase la sección VIII). Se debe advertir a los niños y/o a sus cuidadores sobre el riesgo de esta grave reacción de hipersensibilidad y la necesidad de consultar inmediatamente a su médico si aparecieran signos o síntomas compatibles.

El tenofovir (TDF) es otro medicamento que se ha incorporado como una opción eficaz para los regímenes de primera línea en los adultos. Dado los limitados datos disponibles sobre la seguridad y toxicidad (desmineralización ósea y potencial toxicidad renal) no se promueve el uso de tenofovir en los niños actualmente. El tenofovir se tolera generalmente bien (65), aunque ha habido informes de insuficiencia renal en los pacientes adultos que lo reciben (66-70). En un estudio realizado en 16 niños infectados por el VIH (con edades entre 6,4 y 17,9 años) que comparó tenofovir con d4T durante 12 meses se observó que el tenofovir produjo una buena respuesta inmunológica al TARV sin alterar el contenido mineral óseo (71); sin embargo, un estudio pediátrico realizado en niños infectados por el VIH (con edades entre 8,3 y 16,2 años) que ya habían recibido otros tratamientos para el VIH demostró una disminución mayor del 6% en la densidad mineral ósea en casi el 30% de los niños luego de 48 semanas de tratamiento con TDF, siendo ésto un limitante potencial para el uso de este fármaco en niños prepúberes (72).

La didanosina (ddI) es un INTI análogo de la adenosina. Su uso suele reservarse para los regímenes de segunda línea (véase la sección XI).

El cuadro 5 resume las combinaciones de INTI que deben evitarse.

Cuadro 5. COMBINACIONES DE INTI QUE DEBEN EVITARSE^a	
d4T + AZT – ambos fármacos utilizan vías metabólicas comunes [A I]*	Estos regímenes se asocian a una gran incidencia de fracaso virológico temprano [A III]*
d4T + ddI ^b – estos medicamentos tienen efectos secundarios superpuestos [A I] *	
TDF + 3TC + ABC ^c	
TDF + 3TC + ddI ^d	
TDF + ddI + INNTI ^e	

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.
^a Basado en datos de estudios realizados en adultos.
^b La didanosina (ddI) es un INTI análogo de la adenosina que en niños generalmente se utiliza para los regímenes de segunda línea (véase la sección XI).
^c Los datos de tres ensayos clínicos realizados en adultos con la combinación de TDF + 3TC + ABC demostraron altas tasas de fracaso virológico y resistencia a fármacos. Por estos hallazgos y la falta de datos clínicos este esquema de INTI no debe usarse. Otro estudio confirmó que el ABC y el TDF seleccionan la mutación K65R que reduce la sensibilidad a ambos medicamentos (73).
^d Un estudio piloto en el que se utilizó este régimen provocó una elevada incidencia de la mutación K65R y de fracaso virológico (74).
^e Fuente: referencias (75-78).

ELECCIÓN DE LOS INNTI

Los regímenes basados en INNTI son actualmente las combinaciones más utilizadas para el tratamiento inicial. Son potentes ya que reducen rápidamente la carga viral, pero una mutación única puede inducir resistencia cruzada con toda la clase y además son inactivos frente al VIH-2 y el grupo O. Los INNTI efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP) han demostrado ser clínicamente efectivos en niños cuando se administran en regímenes combinados. Los factores que se deben considerar cuando se selecciona un INNTI incluyen las diferencias en el perfil de efectos secundarios, el potencial de interacción con otros tratamientos, la ausencia de información sobre dosificación del EFV en niños pequeños y el costo (79-86).

El uso de EFV actualmente no está recomendado en niños menores de 3 años porque no hay una dosificación establecida. Sus principales reacciones secundarias se relacionan con los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), la teratogenicidad y las erupciones cutáneas. La erupción cutánea es más frecuente en niños que en adultos, suele ser leve y generalmente no requiere la interrupción del tratamiento. Los síntomas del SNC se reducen normalmente al cabo de 10 a 14 días en la mayoría de los pacientes y en estudios observacionales afectan al 26-36% de los niños (49, 85). El EFV debe evitarse en los niños con antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, las adolescentes con posibilidad de embarazo (excepto que se garantice el uso de métodos anticonceptivos eficaces) y durante el primer trimestre del embarazo; quizás sea mejor elegir NVP en estas situaciones (véase más adelante). El EFV puede considerarse el INNTI de elección en los niños con coinfección con TB y VIH (véase la sección XII).

La NVP presenta una incidencia mayor de erupciones cutáneas que otros ARV, puede ser grave y potencialmente fatal e incluye el síndrome de Stevens-Johnson. La NVP se asocia también con el riesgo raro, pero potencialmente fatal, de hepatotoxicidad. En estas situaciones la NVP debe ser suspendida en forma permanente y no reanudarse (véanse las secciones VIII y IX). Estas características hacen que este fármaco sea menos apropiado para tratar niños que reciben otros medicamentos hepatotóxicos y/o medicamentos que puedan causar erupciones cutáneas (por ejemplo, la rifampicina para el tratamiento de la TB). Hay pocos datos sobre el uso de NVP en niños coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B. La NVP actualmente constituye el único INNTI en jarabe que está disponible para niños. También forma parte de las CDF de tres fármacos que podrían usarse en niños mayores si se dispone de formulaciones de calidad y bioequivalencia comprobada. La NVP probablemente sea el fármaco de elección en las adolescentes con posibilidad de embarazo o durante el primer trimestre del embarazo, situaciones en las que debe evitarse el uso del EFV debido a su posible

efecto teratogénico. Sin embargo, los efectos adversos graves, aunque poco comunes, son más frecuentes en las mujeres que en los hombres y tienen mayor probabilidad de observarse en mujeres vírgenes de TARV y que presentan elevados recuentos de linfocitos CD4 (>250 células/mm³). Por lo tanto, la NVP debe usarse cuidadosamente en las adolescentes con recuentos de CD4 >250 células/mm³, y si se utiliza es necesario realizar una vigilancia minuciosa durante las primeras 12 semanas de tratamiento que incluya el control de las enzimas hepáticas.

Ciertos datos, aunque limitados, indican que el EFV y la NVP pueden interactuar con los anticonceptivos orales a base de estrógenos. Dado que debe evitarse la exposición al EFV en el primer trimestre del embarazo se recomienda que las adolescentes sexualmente activas que reciban EFV usen sistemáticamente métodos de barrera para prevenir el embarazo junto con los anticonceptivos orales o en reemplazo de los mismos. Se están realizando estudios para evaluar las interacciones entre el acetato de medroxiprogesterona y determinados inhibidores de la proteasa e INNTI.

El anexo E presenta información más detallada sobre la dosificación, las preparaciones, la conservación y las instrucciones especiales para la administración de los medicamentos previamente mencionados.

USO DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN EL TRATAMIENTO INICIAL

Se recomienda que los IP sean reservados para el tratamiento de segunda línea dado que el uso de IP en un esquema de tratamiento inicial compromete cualquier régimen de segunda línea posterior. Hasta que se disponga de más datos está también es válido en situaciones en las que se ha usado NVP en dosis única para la PTMI del VIH (véase la sección VII). Por otro lado, no existe información suficiente para recomendar inhibidores de proteasa en recién nacidos (particularmente en menores de 2 semanas) debido a la farmacocinética variable de los TARV a esta edad. Los IP actualmente disponibles se describen con más detalle en la sección XI.

7. CONSIDERACIONES RESPECTO AL TARV EN NIÑOS PREVIAMENTE EXPUESTOS A LOS ARV

TARV EN NIÑOS EXPUESTOS A LOS ARV A TRAVÉS DE LAS INTERVENCIONES PARA LA PTMI DEL VIH

Si una madre ha recibido ARV durante el embarazo, ya sea para prevenir la transmisión del VIH a su hijo o para tratar su propia enfermedad, existe la posibilidad que el lactante contraiga la infección por un virus resistente a las drogas ARV. Además, la resistencia podría ser inducida de novo si se administra un ARV para la PTMI a un niño que ya está infectado (por ejemplo, el componente infantil de la PTMI en un niño infectado intraútero). Esto ocasiona un problema cuando se utiliza la NVP o el 3TC en forma individual o como componente de un régimen de dos medicamentos para la PTMI ya que una sola mutación puntual se asocia a resistencia a estas drogas (87, 88). En el estudio HIV-NET 012 el 46% de los niños infectados presentaron mutaciones asociadas a los INNTI luego de administrar NVP en dosis única. Según se ha observado en las madres estas mutaciones se pierden con el tiempo pero pueden persistir como subpoblaciones virales minoritarias (89). Aún no se pudo establecer si se debe modificar la elección del ARV en los niños que hayan estado expuestos a ARV durante la PTMI del VIH. Se están llevando a cabo estudios en niños (el estudio Neverest en Sudáfrica y Botswana o el estudio multinacional PACTG 1060) y en las madres para investigar si la profilaxis con NVP en dosis única compromete el tratamiento ARV posterior cuando se usen regímenes a base de INNTI. Hasta que aparezcan datos que permitan responder definitivamente estas preguntas los niños que requieran TARV y que hayan recibido previamente NVP en dosis única o 3TC como parte de la PTMI del VIH deben considerarse aptos para los regímenes a base de INNTI y no se les debe negar el acceso a un tratamiento.

EXPOSICIÓN CONTINUA A LOS ARV EN NIÑOS AMAMANTADOS DEBIDO AL TARV DE LA MADRE

No se conoce la concentración de la mayoría de los ARV en la leche materna humana. Si bien algunos ARV como la NVP, el AZT o el 3TC están presentes en la leche materna la concentración y la cantidad de medicamento ingerido por los niños serían menores que las necesarias para alcanzar concentraciones terapéuticas (26). En consecuencia, si un niño es amamantado, está enfermo y precisa TARV los fármacos deben utilizarse en las dosis pediátricas habituales independientemente del TARV recibido o no por la madre, aunque es importante que se realice un monitoreo estrecho de los posibles efectos secundarios de las drogas en el lactante. Si bien en la actualidad no hay datos suficientes para formular recomendaciones es posible que la ingestión de concentraciones subterapéuticas de determinados ARV durante la lactancia pueda generar farmacorresistencia en el virus del lactante disminuyendo de esta manera la eficacia del régimen pediátrico prescrito.

El cuadro 6 resume las recomendaciones sobre el TARV en niños con exposición previa o continua a estos fármacos.

Cuadro 6. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE TARV EN NIÑOS EXPUESTOS A ESTOS FÁRMACOS [B IV]*
Niños que estuvieron expuestos a ARV de los componentes materno o infantil de la PTMI y/ o Niños que están expuestos a los medicamentos ARV debido al TARV de la madre. Se necesita urgentemente estudiar la eficacia del TARV en niños con exposición previa o continua a los ARV.

*Fuerza de las recomendaciones y nivel de la evidencia

8. TOXICIDAD DEL TARV

A veces es difícil diferenciar entre las complicaciones de la enfermedad por el VIH y la toxicidad (eventos adversos) de los medicamentos ARV usados para el tratamiento de la infección por el VIH y de la resultante de las interacciones medicamentosas. Se deben excluir todas las posibles causas de los síntomas o signos que se presenten antes de concluir que éstos se deben al TARV. Entre las probables explicaciones de una toxicidad podrían encontrarse: un proceso infeccioso concomitante (por ejemplo, la infección por el virus de la hepatitis A en un niño con síntomas de hepatitis o el paludismo en un niño con anemia grave) o la reacción a un medicamento no antirretroviral que se está recibiendo simultáneamente (por ejemplo, la hepatitis inducida por isoniacida en un niño bajo tratamiento antituberculoso o una erupción inducida por el cotrimoxazol en un niño que recibe tratamiento preventivo con este fármaco). Las reacciones adversas a medicamentos no ARV no obligan a cambiar el TARV. No obstante, la disfunción hepática de cualquier etiología exige que se considere cuidadosamente la suspensión de la NVP por el riesgo de hepatotoxicidad potencialmente fatal asociado a este fármaco.

En los niños, si bien hay menos datos, se ha registrado todo el espectro de efectos secundarios del TARV descritos en los adultos (56, 90, 91). Algunos efectos secundarios presentan una frecuencia menor (por ejemplo, la hepatotoxicidad sintomática relacionada con la NVP es rara en los niños) o mayor (por ejemplo, la erupción relacionada con el EFV o la pérdida de densidad ósea relacionada con el tenofovir).

Los eventos adversos relacionados con los medicamentos pueden ser agudos (en las primeras 24 hs. luego de administrar un medicamento), subagudos (al cabo de 1 a 2 días) o tardíos (después de un período prolongado de administración de la droga). Tales eventos adversos pueden variar en gravedad desde leves a graves o incluso potencialmente fatales. La experiencia con ARV ha llevado a reconocer varios tipos de efectos adversos que pueden ser más frecuentes con determinados medicamentos o clases de fármacos, por ejemplo:

Los eventos hematológicos asociados a la supresión de la médula ósea inducida por fármacos se observan más frecuentemente con AZT (anemia, neutropenia y, raramente, trombocitopenia).

La disfunción mitocondrial (que incluye acidosis láctica, toxicidad hepática, pancreatitis y neuropatía periférica) se observa con los INTI. La capacidad de afectar la función mitocondrial difiere entre todos los INTI; el d4T tiene mayor toxicidad que el AZT y el 3TC, y el ABC y el TDF son los que presentan menor toxicidad (55).

La lipodistrofia y las anomalías metabólicas (alteración en la distribución de la grasa y cambios de complexión, hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis) se observan principalmente con el d4T y los IP y en menor grado con otros INTI.

Las reacciones alérgicas (erupciones cutáneas y reacciones de hipersensibilidad) son más comunes con los INNTI pero también se observan con ciertos INTI como el ABC.

Basándose en la información proporcionada por el niño o su cuidador y en la exploración física se puede monitorizar clínicamente la toxicidad. También puede evaluarse mediante un limitado número de pruebas de laboratorio dependiendo del régimen ARV específico que se utilice y del entorno sanitario. El monitoreo rutinario de laboratorio, aunque es aconsejable, no es imprescindible y actualmente no está disponible en muchos centros de salud descentralizados.

El manejo del paciente y la decisión acerca de suspender el TARV o de sustituir⁵ el fármaco asociado a los efectos secundarios depende en gran medida de la capacidad de atribuir la toxicidad a esta droga específica, en la dosis que el paciente la recibe y de la gravedad de los síntomas que presente (cuadro 7). Dado el número limitado de medicamentos ARV y de combinaciones disponibles en los entornos con recursos limitados es preferible evitar las sustituciones de los fármacos para limitar el cambio prematuro a regímenes alternativos y restringir los reemplazos de ARV a situaciones en las que la toxicidad sea grave o potencialmente fatal.

Como principio general, los efectos secundarios leves no requieren la interrupción del tratamiento ni la sustitución de los medicamentos pudiéndose administrar tratamiento sintomático (por ejemplo, antihistamínicos para una erupción cutánea leve). Los efectos secundarios moderados o graves pueden requerir la sustitución del ARV, ya sea por uno de la misma clase pero con un perfil de toxicidad diferente o por un medicamento de otra clase, pero no requieren la interrupción de todo el TARV. Los efectos secundarios graves potencialmente fatales requieren la

⁵ La sustitución es el cambio de un medicamento de un régimen de primera línea por otro medicamento también de primera línea; es diferente a cambiar un medicamento debido a un fracaso terapéutico cuando todos los fármacos de un régimen se cambian por un régimen diferente (régimen de segunda línea) (véanse las secciones IX y X).

interrupción de todos los ARV y el inicio del tratamiento sintomático adecuado dependiendo de la toxicidad (por ejemplo, hidratación parenteral) y la sustitución del fármaco asociado al efecto secundario luego que el paciente se haya estabilizado y se haya resuelto el evento adverso (véase el anexo F). Los INNTI tienen una vida media mucho más prolongada que los INTI y la interrupción de todos los fármacos simultáneamente genera la preocupación acerca de la posible exposición en forma exclusiva a fármacos INNTI; sin embargo, si un niño sufre un efecto secundario potencialmente fatal se deben suspender todos los ARV en el mismo momento hasta que el paciente se estabilice.

El examen clínico permite detectar efectos secundarios que no son potencialmente fatales y que pueden aparecer de forma tardía (meses o años después de iniciar el tratamiento) como la lipodistrofia. En estos casos se recomienda la derivación para su tratamiento a centros hospitalarios de distrito o regionales o bien la consulta con un experto en infección por el VIH.

Independientemente de su gravedad los eventos adversos pueden afectar la adherencia al tratamiento. Se recomienda un abordaje preventivo y una atención activa frente a la presentación y el tratamiento de los efectos secundarios. Comentar con el niño y sus cuidadores los posibles efectos colaterales del TARV antes de iniciarlo y durante las etapas iniciales del mismo así como también prestar apoyo cuando se produzcan eventos adversos leves y moderados puede aumentar la adherencia al tratamiento (véase la sección XVI). El niño y los cuidadores deben conocer los signos de los efectos secundarios que son graves y que exigen ponerse en contacto de inmediato con el proveedor de salud o suspender el medicamento. Esto tiene particular importancia en el caso de los efectos secundarios que pueden ser potencialmente fatales si no se suspende la administración de ARV como ocurre con la hepatitis sintomática, el síndrome de Stevens-Johnson asociado a la NVP o la reacción de hipersensibilidad asociada al ABC.

Cuadro 7. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES EN EL MANEJO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TOXICIDAD DE LOS ARV

1. Determinar la gravedad del efecto secundario.
2. Evaluar los medicamentos administrados simultáneamente y confirmar si el efecto secundario es atribuible a un ARV o a otro fármaco.
3. Considerar otras enfermedades concomitantes (por ejemplo, hepatitis viral en un niño tratado con ARV que desarrolla ictericia) ya que no todos los signos o síntomas que aparecen durante el tratamiento son causados por los ARV.
4. Tratar el evento adverso según la gravedad, generalmente, de la siguiente manera:
 - Reacciones graves potencialmente fatales (anexo F): Suspender de inmediato todos los ARV, tratar el evento adverso (tratamiento sintomático y de apoyo) y reintroducir los ARV empleando un régimen modificado (sustituyendo el fármaco responsable) cuando se estabilice el pacientea.
 - Reacciones graves: Sustituir el medicamento responsable sin suspender el TARV^a.
 - Reacciones moderadas: Considerar el mantenimiento de la terapia antirretroviral mientras sea factible. Si el paciente no mejora con el tratamiento sintomático se planteará la sustitución de un único medicamento^a. En el caso de algunos efectos secundarios moderados (por ejemplo, neuropatía periférica o lipodistrofia) se considerará tempranamente la sustitución de una sola droga.
 - Reacciones leves: Son molestas pero no requieren cambios en el tratamiento.
5. Hacer hincapié en el mantenimiento de la adherencia al tratamiento pese a la toxicidad en el caso de las reacciones leves y moderadas.
6. Si fuera necesario interrumpir el TARV debido a una toxicidad potencialmente fatal deben suspenderse todos los fármacos hasta que el paciente se estabilice.

^a Consultar en la tabla 7 las opciones de sustitución.

9. SUSTITUCIÓN DE ARV DEBIDO A TOXICIDAD EN EL ESQUEMA DE PRIMERA LÍNEA EN NIÑOS

Si la toxicidad se relaciona con un medicamento identificable en el régimen éste puede ser reemplazado por otro fármaco de la misma clase que no tenga el mismo efecto adverso (tabla 7). Dado el número limitado de opciones de medicamentos ARV disponibles en entornos con recursos limitados las sustituciones sólo deben realizarse cuando los efectos secundarios sean graves o potencialmente fatales (véase el anexo F). Debe intentarse evitar el uso de IP para reemplazar otras drogas debido a toxicidad.

En el caso de algunos efectos secundarios potencialmente fatales quizás no sea posible identificar un medicamento que sea el sustituto óptimo.

Tabla 7. EFECTOS SECUNDARIOS GRAVES ESPECÍFICOS ASOCIADOS AL TARV DE PRIMERA LÍNEA Y SUS POSIBLES SUSTITUCIONES EN NIÑOS

Fármaco de primera línea	Efectos secundarios importantes más frecuentes	ARV de primera línea sugerido como sustituto
ABC	Reacción de hipersensibilidad	AZT
AZT	Anemia grave ^a o neutropenia ^b	d4T o ABC
	Acidosis láctica	ABC ^d
	Intolerancia gastrointestinal grave ^c	d4T o ABC
d4T	Acidosis láctica	ABC ^d
	Neuropatía periférica	AZT o ABC ^f
	Pancreatitis	
	Síndrome de lipoatrofia o síndrome metabólico ^g	ABC
EFV	Efectos secundarios del SNC persistentes y graves ^h	NVP
	Teratogenicidad potencial (adolescentes en el primer trimestre de embarazo o que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados)	
NVP	Hepatitis aguda sintomática ^b	EFV ⁱ
	Reacción de hipersensibilidad	Sustituir NVP por un tercer INTI (desventaja: menos potente) o un IP (desventaja: uso prematuro de una clase de fármacos que se reserva para el tratamiento de segunda línea) ^k
	Erupción cutánea grave o potencialmente fatal (síndrome de Stevens-Johnson) ^j	

Nota: se ha descrito en adultos pancreatitis asociada a 3TC/FTC pero se considera muy rara en niños.

^a Descartar paludismo en las zonas endémicas; la anemia grave se define como un valor de Hb < 7,5 g/dl.

^b Se define como un recuento de neutrófilos < 500/mm³.

^c Se define como intolerancia gastrointestinal refractaria grave (por ejemplo, náuseas y vómitos persistentes).

^d Si fuera posible el reinicio del TARV no debería incluir d4T ni AZT, se prefiere ABC.

^e La sustitución de d4T generalmente no revierte la lipoatrofia.

^f En los niños se pueden considerar como opciones ABC o AZT.

^g Por ejemplo, alucinaciones persistentes o psicosis.

^h La hepatotoxicidad sintomática por NVP es muy rara en niños antes de la adolescencia.

ⁱ Actualmente no se recomienda EFV en niños menores de 3 años y no debe indicarse en adolescentes que estén en el primer trimestre del embarazo o adolescentes sexualmente activas que no usen métodos anticonceptivos adecuados.

^j La erupción cutánea grave se define como una erupción cutánea extensa con descamación, angioedema o reacción similar a la enfermedad del suero ó una erupción cutánea con signos sistémicos como fiebre, lesiones orales, ampollas, edema facial y conjuntivitis. El síndrome de Stevens-Johnson es potencialmente fatal. En las erupciones cutáneas potencialmente fatales la mayoría de los médicos no utilizarían EFV debido a la posibilidad de efectos secundarios específicos de clase de los INNNTI.

^k El uso prematuro de un IP en un régimen de primera línea limita la elección de fármacos para regímenes de segunda línea en caso de fracaso terapéutico (véase la sección XI).

10. CAMBIO DE TARV EN NIÑOS: FRACASO TERAPÉUTICO

La adherencia insuficiente, las concentraciones inapropiadas de los fármacos, la farmacoresistencia previa y la potencia inadecuada de los medicamentos elegidos pueden contribuir al fracaso del TARV. Las diferencias genéticas relacionadas con el metabolismo de los medicamentos quizás también sean importantes (92-94).

La definición de fracaso virológico es compleja y aún no se ha establecido un valor determinado que requiera un cambio de tratamiento; por lo tanto, se recomienda que los programas utilicen el criterio inmunológico para identificar el fracaso terapéutico. Cuando estas herramientas no se encuentran disponibles pueden utilizarse los criterios clínicos. Cuando se confirma el fracaso terapéutico es necesario cambiar el esquema por un régimen de segunda línea⁶.

Para establecer un fracaso del régimen antirretroviral mediante un criterio clínico el niño debe haber recibido este tratamiento durante un tiempo razonable (24 semanas), demostrado una adherencia óptima, resuelto cualquier infección intercurrente y descartado el síndrome de reconstitución inmune (SRI). Asimismo, antes de considerar un cambio de tratamiento debido a un retraso en el crecimiento hay que comprobar que el niño esté recibiendo una nutrición adecuada.

DEFINICIÓN CLÍNICA DE FRACASO TERAPÉUTICO

La detección de un evento clínico nuevo o recurrente de acuerdo a la estadificación clínica pediátrica de la OMS puede reflejar la progresión de la enfermedad cuando un niño está bajo TARV y esto debe considerarse siempre que se desarrolla un evento clínico de los estadios 3 o 4 en un niño que recibe tratamiento (tabla 8).

⁶ El cambio de un régimen por un fracaso terapéutico no debe confundirse con la sustitución de un solo fármaco debido a la aparición de efectos secundarios (véase la sección IX).

Síndrome de reconstitución inmune

La progresión de la enfermedad clínica debe diferenciarse del síndrome de reconstitución inmune; esta condición se observa en adultos y menos frecuentemente en niños que comienzan TARV, particularmente en aquellos que tienen cifras muy bajas de CD4 (95-101). Los síntomas son similares a los observados en las infecciones oportunistas. Suelen ocurrir dentro de los tres meses posteriores al inicio de un TARV potente (102) conjuntamente con un rápido ascenso de los valores de CD4. También es posible que la reconstitución inmune lleve al desarrollo de presentaciones atípicas de algunas infecciones oportunistas.

Tabla 8. USO DE LOS EVENTOS DE LOS ESTADÍOS CLÍNICOS DE LA CLASIFICACIÓN PEDIÁTRICA DE LA OMS PARA DECIDIR CAMBIAR AL TARV DE SEGUNDA LÍNEA POR FRACASO TERAPÉUTICO	
Evento nuevo o recurrente bajo TARV^a	Opciones de manejo^{b, c, d} [A IV]
Ningún evento nuevo o linfadenopatía generalizada persistente (T1)	No cambiar el régimen Mantener un seguimiento periódico
Eventos de la etapa 2 (T2)	Tratar y manejar el evento No cambiar el régimen Evaluar la adherencia al tratamiento y ofrecer apoyo Evaluar el estado nutricional y ofrecer apoyo Programar una visita más temprana para realizar un examen clínico y determinaciones de CD4 si estuvieran disponibles.
Eventos de la etapa 3 (T3)	Tratar y manejar el evento clínico y monitorizar la respuesta^e Verificar el cumplimiento de 24 semanas de TARV Evaluar la adherencia al tratamiento y ofrecer apoyo Evaluar el estado nutricional y ofrecer apoyo Realizar determinaciones de CD4 si estuvieran disponibles ^f Programar un seguimiento más frecuente Considerar el cambio de TARV
Eventos de la etapa 4 (T4)	Tratar y manejar el evento clínico Verificar el cumplimiento de 24 semanas de TARV Evaluar la adherencia al tratamiento y ofrecer apoyo Evaluar el estado nutricional y ofrecer apoyo Realizar determinaciones de CD4 si estuvieran disponibles ^f Cambiar el TARV

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Un evento clínico se refiere a una condición nueva o recurrente según la estadificación clínica de la OMS. El anexo B proporciona más detalles sobre los eventos clínicos.

^b Debe comprobarse que el niño haya recibido al menos 24 semanas de tratamiento con buena adherencia antes de plantear la posibilidad de cambiar el TARV a un régimen de segunda línea.

^c Es importante diferenciar entre las infecciones oportunistas y el síndrome de reconstitución inmune.

^d Al considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento debido a un retraso de crecimiento se debe asegurar que el niño tiene una nutrición adecuada y que se han resuelto las infecciones intercurrentes.

^e Es posible que la TB pulmonar o la TB ganglionar, afecciones del estadio clínico 3, no indiquen el fracaso terapéutico y por lo tanto no se requiera cambiar a un TARV de segunda línea. Se debería usar la respuesta al tratamiento antituberculoso para evaluar la necesidad de cambiar el TARV (sección XII).

^f Es mejor realizar las determinaciones de CV y CD4 cuando se ha resuelto la fase aguda del evento clínico.

DEFINICIÓN INMUNOLÓGICA DE FRACASO TERAPÉUTICO

El fracaso inmunológico del TARV se evalúa basándose en la respuesta inmunológica al TARV y puede reconocerse considerando el recuento actual de linfocitos CD4 en comparación con los valores previos de los mismos. El cambio del TARV se debe tener en cuenta particularmente si los valores de CD4 caen a porcentajes menores del 15% (en niños de 12-36 meses de edad), menor del 10% (en niños de 36-60 meses) ó menos de 100 células/mm³ (en niños mayores de 5 años). Los criterios inmunológicos para reconocer el fracaso terapéutico complementan a los criterios clínicos (Cuadro 8 y Tabla 9).

USO DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS PARA DECIDIR EL CAMBIO DE TARV

Los valores de CD4 complementan a los signos clínicos cuando se toman decisiones respecto al cambio de tratamiento (Cuadro 8 y Tabla 9). En niños con un evento clínico del estadio 3 nuevo o recurrente, estos valores son útiles para determinar la necesidad de cambiar el TARV. En este caso, si posteriormente a una buena respuesta inmunológica al TARV los valores se encuentran en o por debajo del umbral de inmunodeficiencia grave para la edad se recomienda cambiar a un régimen de segunda línea. En los niños que reciben TARV y se encuentran en buenas condiciones clínicas (estadios 1 o 2) solamente se debe considerar el cambio de régimen si se cuenta con dos o más valores de CD4 por debajo del umbral para inmunodeficiencia grave para la edad. En estos niños

Cuadro 8. CRITERIOS SEGÚN RECuento DECD4 PARA DECIDIR EL CAMBIO DE TARV A UN RÉGIMEN DE SEGUNDA LÍNEA^{a, b, c}

[B IV]*

Desarrollo de inmunodeficiencia grave para la edad después de una recuperación inmune inicial^c.

Inmunodeficiencia grave y progresiva para la edad confirmada con al menos una determinación posterior de CD4^c.

Caída rápida de los CD4 por debajo del umbral de inmunodeficiencia grave para la edad^c.

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Debe comprobarse que el niño ha recibido al menos 24 semanas de tratamiento con buena adherencia antes de plantear el cambio de TARV a un régimen de segunda línea.

^b Se debe contar preferentemente al menos con dos determinaciones de los CD4.

^c Los valores de la inmunodeficiencia grave para la edad se definen en el cuadro 5; se considerará particularmente el cambio de tratamiento si los valores del porcentaje de CD4+ descienden a menos del 15% (en niños de 12-36 meses de edad), menos de 10% (en niños de 36-60 meses) o si presentan valores absolutos menores de 100 células/mm³ (en niños mayores de 5 años). Se prefiere utilizar el porcentaje de CD4 en los niños menores de 5 años y el recuento absoluto de CD4 a partir de los 5 años de edad; si se dispone de valores seriados de CD4 se debe considerar la velocidad de caída de los mismos.

es aconsejable aumentar el seguimiento clínico y de CD4 si los valores se encuentran cercanos al umbral. Cuando los valores de CD4 se mantienen por encima del umbral para la edad (Cuadro 8 y Tabla 9) y los niños no presentan nuevos eventos clínicos de los estadios 2 o 3 no se recomienda cambiar el régimen de TARV. Los eventos nuevos o recurrentes del estadio 4 justifican un cambio de TARV, aunque éste puede retrasarse si la cifra de CD4 está por encima del umbral de inmunodeficiencia grave para la edad y se asegura un seguimiento clínico y de CD4 más frecuente.

Tabla 9. ¿CUÁNDO CAMBIAR EL TARV A UN RÉGIMEN DE SEGUNDA LÍNEA POR FRACASO TERAPÉUTICO SEGÚN LA DISPONIBILIDAD DE DOSAJE DE LINFOCITOS CD4?

Evento nuevo o recurrente bajo TARV ^a	Disponibilidad de CD4 ^b	Opciones de manejo c [A IV]*
Evento T1 o T2	No disponible	No cambiar el régimen
	Disponible	Considerar cambiar el régimen si tiene dos o más valores por debajo del umbral de inmunodeficiencia grave para la edad ^d Aumentar el seguimiento clínico y de CD4 cuando la cifra de CD4 se acerca al umbral de inmunodeficiencia grave para la edad ^e
Evento T3	No disponible	Considerar el cambio de régimen ^{e,f}
	Disponible	Cambiar el régimen si la cifra de CD4 está por debajo del umbral de inmunodeficiencia grave para la edad ^d y en particular si el niño tuvo una respuesta inmune inicial buena Aumentar el seguimiento clínico y de CD4 si la cifra de CD4 se aproxima al umbral para inmunodeficiencia grave para la edad
Evento T4	No disponible	Se recomienda cambiar el régimen
	Disponible	Se recomienda el cambio de régimen, pero puede no ser necesario si la cifra de CD4 está por encima del umbral de inmunodeficiencia grave para la edad

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Los eventos clínicos se refieren a eventos nuevos o recurrentes en un niño que recibe TARV.

^b Es útil considerar los valores previos de CD4.

^c Se debe tratar cualquier infección intercurrente según las guías de tratamiento nacionales y comprobar que el niño ha recibido al menos 24 semanas de tratamiento con buena adherencia antes de plantear el cambio a un régimen de segunda línea. Además, si se plantea la posibilidad de cambiar el tratamiento por retraso de crecimiento se debe asegurar que el niño tenga una nutrición adecuada.

^d Los valores de inmunodeficiencia grave en relación con la edad se definen en la tabla 5; se considerará particularmente el cambio de tratamiento si el porcentaje de CD4 desciende a menos del 15% (en niños de 12-36 meses de edad), menos del 10% (en niños de 36-60 meses) ó si el valor absoluto desciende a menos de 100 células/mm³ (en niños mayores de 5 años); se prefiere el uso del porcentaje de CD4 en los niños menores de 5 años y el recuento absoluto de CD4 a partir de esa edad; si se dispone de valores seriados de CD4 se debe considerar la velocidad de caída de los mismos.

^e Algunas condiciones T3 (TB pulmonar o TB ganglionar o neumonía bacteriana grave) no siempre indican la necesidad de cambiar el régimen.

^f La determinación de la carga viral puede ser útil para apoyar el reconocimiento del fracaso terapéutico

¿CUÁNDO DECIDIR EL CAMBIO DEL TARV CUANDO NO SE DISPONE DE MEDICIONES DE CD4?

Cuando no se dispone de los valores de CD4 es preciso contar con un enfoque simplificado para guiar el cambio de TARV a un régimen de segunda línea (Tablas 8 y 9). Un evento nuevo o recurrente del estadio 4 (T4) suele ser un criterio suficiente para considerar el cambio de tratamiento. Además, se puede tener en cuenta el cambio de régimen en los niños con un evento nuevo o recurrente del estadio 3 (T3) cuando no se cuenta con determinaciones de CD4. Sin embargo, se recomienda que los niños con TB pulmonar, TB ganglionar o neumonía bacteriana grave recurrente (eventos del estadio clínico 3) reciban inicialmente tratamiento antituberculoso o antibacteriano y posteriormente sean reevaluados para determinar si se requiere cambiar el TARV. En los niños que se encuentran en buenas condiciones clínicas no se debe cambiar el régimen si no se dispone de las determinaciones de los CD4.

USO DE OTROS PARÁMETROS DE LABORATORIO PARA DECIDIR EL CAMBIO DE TARV

La carga viral es un factor independiente de progresión a sida y muerte aunque no tan significativo como el recuento de CD4 (39, 103, 104). En niños de 1 a 12 años los valores de carga viral > 250.000 copias/ml se asocian a un riesgo mayor al 10% de desarrollar sida al año mientras que valores < 30.000 copias/ml se asocian a un riesgo del 3%. Los valores de carga viral suelen ser más altos en niños que en adultos, resulta más difícil lograr la supresión viral y algunos autores sugieren que se puede mantener el TARV cuando los valores de carga viral son menores de 30.000 copias/ml (64, 105). Aunque muchos de estos niños mantienen una buena respuesta clínica e inmunológica el riesgo de acumulación de mutaciones de resistencia también aumenta. Se está llevando a cabo un estudio para intentar concluir si 1.000 ó 30.000 copias/ml resulta ser el mejor umbral para decidir el cambio de tratamiento en niños (PENPACT-1) (106).

El recuento de linfocitos totales (RLT), aunque en ausencia de la determinación de los CD4 es útil para guiar la decisión de iniciar el tratamiento, no debe usarse para evaluar la respuesta al TARV ya que los cambios en el RLT han demostrado

tener un valor deficiente (107). El estudio de la resistencia a las drogas antirretrovirales no se considera en estas recomendaciones ya que está disponible habitualmente en la mayoría de los entornos con recursos limitados; no obstante, se debe señalar que si el fracaso terapéutico se basa exclusivamente en los criterios clínicos se favorecerá la emergencia de mutaciones relacionadas con la resistencia a los ARV. Por último, es de vital importancia desarrollar e implementar lo antes posible métodos menos costosos y más simples para monitorizar los valores de CD4, la carga viral y la resistencia antirretroviral en niños (y también en adultos) infectados por el VIH.

11. ELECCIÓN DE ARV CUANDO FRACASA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN NIÑOS. RÉGIMENES DE SEGUNDA LÍNEA

En caso de fracaso terapéutico se debe cambiar todo el régimen de primera línea a una combinación de segunda línea. El nuevo régimen debe incluir al menos tres medicamentos nuevos y por lo menos uno de una nueva clase para aumentar la probabilidad de éxito terapéutico y reducir al mínimo el riesgo de resistencia cruzada. Este nuevo régimen debe estar basado en medicamentos que presenten actividad contra el virus en el niño. Es difícil diseñar un régimen de segunda línea potente y eficaz para los niños debido a la actual falta de experiencia con el uso de regímenes de segunda línea en esta población y el limitado listado de fármacos disponibles en la mayoría de los entornos con recursos limitados. Esto destaca la importancia de elegir un régimen de primera línea potente y eficaz así como también maximizar su durabilidad y eficacia optimizando la adherencia al tratamiento.

ELECCIÓN DE UN RÉGIMEN DE SEGUNDA LÍNEA POSTERIOR A UN RÉGIMEN DE PRIMERA LÍNEA DE 2 INTI + 1 INNTI

La OPS/OMS recomienda un régimen basado en un inhibidor de la proteasa (IP) reforzado siempre que sea posible con ritonavir (RTV) y combinado con dos nuevos INTI (generalmente se incluye la didanosina [ddI]) como tratamiento de segunda línea para los niños en los que un régimen constituido por dos INTI más un INNTI ha fracasado (tabla 10).

Elección de los INTI

La resistencia cruzada de los INTI puede comprometer la potencia de los INTI alternativos que se utilicen en el esquema, especialmente en presencia de un fracaso virológico sostenido

en el tiempo que permite que se acumulen múltiples mutaciones asociadas a la resistencia. Debido a los pocos datos disponibles hasta el momento se hace necesario elegir alternativas empíricas con la intención de alcanzar la mayor actividad antiviral posible. Dada la resistencia cruzada que existe entre el d4T y el AZT un régimen de segunda línea que potencialmente podría ofrecer actividad en niños que recibieron previamente un régimen de primera línea con estas drogas incluye ABC + ddI, aunque la resistencia de alto nivel a AZT y 3TC puede afectar parcialmente al ABC. En estas guías se ha introducido a ABC + 3TC como una combinación de nucleósidos del régimen de primera línea; en este caso, la combinación de AZT + ddI sería el esquema de elección como componente INTI del régimen de segunda línea. El ddI tiene escasa estabilidad en medio ácido y su absorción oral, aunque rápida, es bastante baja (40%). Los comprimidos masticables incluyen un tampón para neutralizar el ácido del estómago, además son grandes y frágiles, de sabor desagradable y el tampón suele causar diarrea. La formulación de ddI con cubierta entérica se tolera mejor y por lo tanto puede ser la formulación preferida para fomentar la tolerabilidad y promover la adherencia al tratamiento cuando esté disponible. La absorción enteral del ddI en los niños es similar en presencia o ausencia de alimentos (45). El Cuadro 5 enumera las combinaciones de INTI que deben evitarse.

Elección de los IP

Los IP impiden la replicación viral mediante la inhibición de la actividad de una enzima denominada proteasa que el VIH utiliza para formar las proteínas que se requieren en el ensamblaje de nuevas partículas virales. Los IP que se usan en los niños son (por orden alfabético): lopinavir

Tabla 10. REGÍMENES DE SEGUNDA LÍNEA RECOMENDADOS PARA NIÑOS CUANDO FRACASAN LOS REGÍMENES DE PRIMERA LÍNEA			
REGÍMEN DE SEGUNDA LÍNEA RECOMENDADO: IP REFORZADO + 2 INTI			
Régimen de primera línea en el momento del fracaso	Régimen de segunda línea preferido [A II]*		
	Componente TR (INTI/INNTI) ^a		Componente IP ^b
2 INTI (AZT/d4T) + otro INNTI	ddl ^c + ABC ^d	+	LPV/r ^f ó SQV/r ^g ó NFV ^h
2 INTI (que incluya ABC)	ddl ^c + AZT		
3 INTI	ddl ^c + EFV ^e ó NVP		

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.
^a Se puede considerar continuar 3TC en los regímenes de segunda línea.
^b Los IP se enumeran en orden de potencia y aceptabilidad.
^c En los niños no se ha demostrado que sea necesario ingerir el ddI con el estómago vacío.
^d No se recomienda introducir AZT después de usar d4T o viceversa.
^e Actualmente no se recomienda EFV a niños menores de 3 años y debe evitarse en las adolescentes que estén en el primer trimestre de embarazo o las adolescentes sexualmente activas que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
^f Se dispone de LPV/r en coformulación sólida y líquida.
^g No debe utilizarse SQV/r en niños o adolescentes que pesen menos de 25 kg.
^h Puede ser necesario utilizar NFV (que no requiere ser reforzado con RTV) cuando no se disponga de cadena de frío para mantener LPV/r o SQV/r. El NFV debe ingerirse con alimentos para mejorar la biodisponibilidad, y en niños pequeños se necesitan dosis altas (por ejemplo, mayor a 150 mg/kg/día).

(LPV), nelfinavir (NFV) y ritonavir (RTV). Además se dispone de formulaciones para adultos de otros IP que podrían utilizarse en pacientes que pesan más de 25 kg (por ejemplo, atazanavir (ATV), fosamprenavir (fAPV) o indinavir (IDV)) y de nuevos IP que han demostrado ser muy activos en pacientes con múltiples esquemas previos de tratamiento y que van a estar disponibles en el futuro en formulaciones pediátricas (el darunavir (DRV) y el tripranavir (TPV)). El RTV raramente se utiliza como antiviral, actualmente se usa a dosis bajas para aprovechar su efecto sobre el citocromo p450 y reforzar a otros IP pero también interactúa con muchos medicamentos. Las ventajas de los regímenes a base de IP son su eficacia clínica demostrada y el conocimiento de sus efectos secundarios. Para los regímenes de segunda línea se prefiere usar un inhibidor de proteasa reforzado con una dosis baja de RTV (IP/r) (por ejemplo, LPV/r o SQV/r) antes que IDV o NFV por la posible resistencia y la menor eficacia potencial de los nucleósidos acompañantes (108, 109). Otras limitaciones relacionadas con el uso de los IP reforzados con RTV incluyen la necesidad de mantener la cadena de frío y la escasa tolerabilidad al RTV. Desde fines del año 2005 se cuenta con una formulación para adultos de comprimidos de LPV/r que no requieren cadena de frío. Estos comprimidos todavía no se han estudiado en los niños, no pueden dividirse en cantidades más pequeñas pero quizás sean aceptables para su uso en niños mayores que puedan recibir la dosis de un adulto. En estas guías, LPV/r sigue siendo el inhibidor de la proteasa de elección para usar en los niños mientras se pueda garantizar la cadena de frío para conservar la calidad del medicamento.

El NFV como único IP es considerado una alternativa del componente IP del régimen si no se dispone de un IP/r, no se puede garantizar la cadena del frío o existen contraindicaciones clínicas para el uso de otro inhibidor de la proteasa. La diarrea leve, la exigencia de dosis altas (los niños menores de 1 año necesitarán al menos 150 mg/kg/día para lograr concentraciones de NFV cercanas a la dosis terapéutica mínima de los niños mayores y adultos) (110, 111), la limitada tolerabilidad a la formulación en polvo de NFV, la necesidad de triturar los comprimidos (en particular para los niños pequeños), el elevado número de comprimidos para los niños mayores y la potencia inferior en comparación con los IP/r son las desventajas más considerables del NFV.

La información sobre atazanavir, darunavir, fosamprenavir y tripranavir aún es escasa. Estos fármacos aún no han recibido la aprobación para ser usados en niños.

ELECCIÓN DE UN RÉGIMEN DE SEGUNDA LÍNEA POSTERIOR A UN RÉGIMEN ALTERNATIVO DE PRIMERA LÍNEA DE 3 INTI

El fracaso terapéutico de un régimen alternativo con tres INTI puede manejarse con una mayor cantidad de opciones medicamentosas dado que aún no se han usado dos familias de medicamentos (INNTI e IP).

Los regímenes a base de INTI/INNTI/IP en niños que recibieron tratamiento previamente se toleran relativamente bien, e incluso aquellos niños con respuesta virológica parcial obtienen una mejoría inmunológica (112). Por lo tanto, si están disponibles, puede plantearse el tratamiento con un INNTI con o sin un INTI + un inhibidor de la proteasa reforzado con RTV. Luego de un régimen de primera línea que contenga AZT/3TC/ABC el ddI sería el INTI preferido en un régimen de segunda línea. Dado que el EFV y la NVP son inductores potentes de las enzimas que se necesitan para metabolizar algunos IP puede ser preciso ajustar la dosis; además, se recomienda usar un IP/r para conseguir concentraciones adecuadas del IP.

No se ha probado la eficacia clínica de mantener el 3TC en un niño en el que ha fracasado un régimen de primera línea que incluía este medicamento. En los adultos los datos indican que mantener el 3TC, aún en presencia de multirresistencia (incluida la mutación M184V asociada con resistencia al 3TC), puede proporcionar actividad antiviral adicional que se atribuye a la reducción de la capacidad replicativa del virus y al aumento de la sensibilidad a los análogos de la timidina (113).

ELECCIÓN DE UN RÉGIMEN DE SEGUNDA LÍNEA POSTERIOR A UN RÉGIMEN INICIAL CON IP

Los IP se pueden utilizar en un régimen de primera línea para sustituir el INNTI debido a la aparición de efectos secundarios graves o cuando no se dispone de un régimen con tres INTI. Cuando este régimen de primera línea fracasa no se considera seguro reintroducir un INNTI al TARV.

Aunque la OMS no lo recomiende también es posible que se use un IP como tratamiento inicial. En esta situación los INNTI siguen siendo la única nueva clase de medicamentos que puede introducirse pero la durabilidad de dicho régimen estará comprometida por el desarrollo inevitable y potencialmente rápido de mutaciones puntuales con resistencia de alto grado a los INNTI.

En ambas circunstancias es oportuno derivar al paciente a un centro donde se proporcione atención especializada e individualizada para la infección por el VIH y plantear el uso de ARV no incluidos en el formulario habitual del sector público; sin embargo, probablemente no todos los pacientes dispongan de esta opción. Cualquier régimen posterior tiene que basarse en un formulario disponible limitado que incluya INNTI e INTI. Por estas razones, la OMS y el grupo de expertos de la OPS no recomiendan el uso prematuro de los IP en los regímenes de primera línea.

12. CONSIDERACIONES RESPECTO A NIÑOS COINFECTADOS POR TUBERCULOSIS Y VIH

La tuberculosis (TB) representa una amenaza importante para la salud de un niño. La infección por el VIH aumenta la susceptibilidad a la infección por M. Tuberculosis y el riesgo de progresión rápida a TB y en los niños mayores con TB latente aumenta el riesgo de reactivación. En países de recursos limitados se está registrando un aumento creciente de la coinfección TB y VIH en niños (114). La prevalencia del VIH en niños con TB oscila entre el 10% y el 60% (115-121). Se recomienda la detección oportuna del estado de infección tuberculosa, de la tuberculosis activa y considerar siempre la posibilidad de una TB-MDR. También se debe evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento profiláctico con isoniacida (INH) en aquellos niños infectados por el VIH que viven en zonas de elevada prevalencia de TB o con contactos familiares con TB luego de descartar la enfermedad activa (122).

CONSIDERACIONES RESPECTO AL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

La enfermedad primaria por TB en los niños se presenta con una amplia gama de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares. Además, la dificultad de obtener una muestra válida de esputo en los niños pequeños para realizar el examen microscópico directo y el cultivo complican el proceso de diagnóstico definitivo de la TB. En muchos casos, especialmente en los niños pequeños, el diagnóstico es presuntivo y se basa en una serie de síntomas y signos, un antecedente familiar o un contacto conocido con TB y la respuesta del niño al tratamiento de la TB. Los principios para el tratamiento de la TB en los niños infectados por el VIH son los mismos que para los niños no infectados por el virus. Más allá que todos los niños infectados por el VIH deben recibir la profilaxis con TMP/SMX esto resulta particularmente importante en los niños coinfectados con TB (123); en adultos se han informado tasas de supervivencia más altas en pacientes coinfectados por VIH y TB que recibieron profilaxis con TMP/SMX en comparación con los que no la recibieron (124).

CONSIDERACIONES RESPECTO A LA ELECCIÓN DEL RÉGIMEN DE TARV DE PRIMERA LÍNEA EN NIÑOS QUE RECIBEN UN TRATAMIENTO TUBERCULOSTÁTICO CON RIFAMPICINA

El manejo de los pacientes con coinfección TB y VIH es complicado debido a las interacciones medicamentosas, fundamentalmente entre la rifampicina y los INNTI o los IP. Estos medicamentos tienen vías metabólicas similares y la administración conjunta implica potenciales concentraciones subterapéuticas de los fármacos ARV. La toxicidad superpuesta puede provocar un mayor riesgo de efectos secundarios. Es posible que se necesite interrumpir el TARV o ajustar la dosis de ARV cuando se reciben fármacos tuberculostáticos.

El tratamiento de primera línea recomendado para los niños coinfectados por TB y VIH es el régimen con tres INTI (AZT o d4T + 3TC + ABC). Como alternativa en los niños mayores de 3 años se sugiere un régimen de primera línea estándar con 2 INTI + EFV (el INNTI) y en los menores de 3 años un régimen de primera línea con 2 INTI + NVP (el INNTI). En un estudio realizado en adultos infectados por el VIH un régimen de AZT/3TC/ABC tuvo una potencia antiviral inferior que un régimen a base de EFV (79% vs. 89% de eficacia a las 32 semanas de tratamiento) (52). No obstante, la opción preferida en esta situación es un régimen de 3 INTI debido a la posibilidad de dosificación subterapéutica del INNTI cuando se administra concomitantemente la rifampicina. La dosis apropiada de los INNTI cuando indica en forma simultánea con la rifampicina aún no se ha establecido. La administración concomitante de EFV y rifampicina da lugar a una disminución del AUC del EFV del 22-26% (125), en los adultos se han utilizado la dosis estándar (600 mg) y dosis mayores (800 mg) de EFV cuando se administra con rifampicina. Con la dosis estándar de 600 mg se ha obtenido una respuesta virológica e inmunológica adecuada (126) y con las dosis mayores se ha asociado a una mayor incidencia de efectos secundarios. Debido a la preocupación en relación a la teratogenicidad se debe evitar el uso del EFV en las adolescentes sexualmente activas que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados o las adolescentes que estén en el primer trimestre del embarazo. Las concentraciones de NVP también disminuyen con la administración concomitante de rifampicina, con una reducción del AUC del 31-37% (125, 127). El uso de dosis más altas de NVP no se ha evaluado en niños que reciben rifampicina. Además, la NVP puede causar toxicidad hepática como la rifampicina y la isoniacida. Como ocurre con el EFV, algunos estudios clínicos indican respuestas virológicas e inmunológicas adecuadas y una toxicidad aceptable

con la dosis habitual de NVP coadministrada con rifampicina (128-130). Sin embargo, dado que las concentraciones de NVP se reducen más que las concentraciones de EFV un régimen con 2 INTI + NVP únicamente se debe plantear cuando no se disponga de otra opción y cuando se pueda asegurar un monitoreo clínico y de laboratorio estricto (especialmente por la posible toxicidad hepática). Se necesitan más datos para determinar las interacciones entre la rifampicina y la NVP así como también para establecer la dosis exacta requerida de NVP en los niños que reciben rifampicina.

CONSIDERACIONES RESPECTO AL INICIO DEL TARV EN PACIENTES CON TRATAMIENTO TUBERCULOSTÁTICO QUE INCLUYE RIFAMPICINA

En los niños infectados por el VIH que padecen TB es prioritario iniciar el tratamiento de la TB. Se desconoce el momento óptimo para comenzar el TARV durante el tratamiento de la TB. Esta decisión es el producto de la evaluación de diferentes aspectos como la edad del niño, la cantidad de comprimidos a ingerir, las posibles interacciones medicamentosas, la superposición de efectos secundarios, y el posible síndrome de reconstitución inmune frente al riesgo de empeoramiento de la inmunodepresión que se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad.

El TARV está indicado en los niños que se encuentran en el estadio clínico 3 (TB pulmonar o ganglionar) y el estadio clínico 4 (TB extrapulmonar, a excepción de la TB ganglionar). Sin embargo, los resultados de las determinaciones de los CD4 cuando están disponibles son importantes para adoptar decisiones acerca de la urgencia de iniciar el TARV. Dado que en los niños coinfectados por TB y VIH el grado de inmunodeficiencia tiene una alta correlación con la mortalidad (114) el inicio temprano del TARV es más importante en los niños coinfectados con valores bajos de CD4. Por lo tanto, en los niños que se encuentran en el estadio clínico 4 de la OMS (independientemente de los criterios inmunológicos) y en los niños que están en el estadio clínico 3 y presentan una inmunodeficiencia⁷ avanzada o grave la OMS y el grupo de expertos de Latinoamérica y el Caribe de la OPS recomiendan que el TARV debe comenzar entre 2 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento de la TB y una vez que el tratamiento de la TB se haya estabilizado. En los niños que se encuentran en el estadio clínico 3 y tienen una inmunodeficiencia

⁷ La inmunodeficiencia avanzada se asume como aquella que presenta hasta un 5% por encima del umbral del valor de CD4 específico para la edad para inmunodeficiencia grave, como se enumera en la tabla 5 ó recuento de CD4 de 200-349 células/mm³ en los niños mayores de 5 años (véase el anexo C).

no significativa o leve la respuesta clínica al tratamiento de la TB puede orientar la decisión acerca de iniciar inmediatamente o retrasar el TARV. Se debe esperar una respuesta clínica al tratamiento de la TB en las primeras semanas de iniciado el tratamiento. En un niño que presenta una buena respuesta clínica al tratamiento de la TB se puede retrasar el comienzo del TARV hasta completar el tratamiento de la TB (siempre que se pueda monitorizar en forma estrecha y se pueda reevaluar la necesidad de TARV luego de completar el tratamiento de la TB). Si no se observa una respuesta clínica apropiada es preferible no retrasar el TARV (por ejemplo, comenzar el TARV antes de completar la fase de inducción de dos meses del tratamiento de la TB). En todos los niños que inician TARV se debe considerar el riesgo potencial de presentación del síndrome de reconstitución inmune, particularmente en aquellos que presentan valores bajos de CD4.

Cuando no se dispone de recuento de CD4 los niños que se encuentran en el estadio clínico 3 deben comenzar el TARV con la misma urgencia que los niños que están en el estadio clínico 4 (salvo los niños con TB ganglionar) (tabla 11), es decir entre las 2 y 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento con los tuberculostáticos.

CONSIDERACIONES RESPECTO A NIÑOS QUE RECIBEN TARV DE PRIMERA LÍNEA Y EN QUIENES SE DIAGNOSTICA TUBERCULOSIS

Los niños que están recibiendo TARV de primera línea y se les diagnostica TB deben continuar con el TARV. Sin embargo, el régimen antirretroviral tiene que ser revisado y puede ser necesario ajustarlo para asegurar los tratamientos óptimos de la TB y de la infección por el VIH y también para disminuir la posibilidad de efectos secundarios y de interacciones medicamentosas. En los niños que reciben un régimen estándar de 2 INTI + 1 INNTI y en los que la TB se produce por una infección primaria o como parte del síndrome de reconstitución inmune (véase más adelante) se puede considerar la sustitución del régimen con INNTI por un régimen con 3 INTI. Cuando se considere que la TB es un signo de fracaso terapéutico del régimen de primera línea se debe plantear el cambio a un régimen de segunda línea siempre que los pacientes hayan recibido el TARV durante un tiempo adecuado (más de 24 semanas). Ya que no se recomienda el uso concomitante de rifampicina con cualquier IP se sugiere consultar a un equipo mixto de expertos en manejo de TARV y en manejo de TB para poder elaborar un régimen de segunda línea.

Tabla 11. RECOMENDACIONES ACERCA DEL MOMENTO OPORTUNO PARA COMENZAR EL TARV DESPUÉS DE INICIAR TRATAMIENTO TUBERCULOSTÁTICO CON UN RÉGIMEN CON RIFAMPICINA EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

Estadío clínico del niño con TB	Momento para comenzar el TARV después del tratamiento de la TB (con un régimen que incluye rifampicina) ^a	Régimen antirretroviral recomendado ^c [B IV]*
Estadío clínico 4 de la OMS ^b	Entre 2 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento de la TB	En los niños menores de 3 años ^d : Régimen de primera línea con 3 INTI (AZT o d4T + 3TC + ABC)
Estadío clínico 3 de la OMS ^c	Solamente con seguimiento clínico (cuando no se dispone de valores de CD4): Entre 2 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento de la TB. Si se produce una respuesta clínica excelente al tratamiento de la TB en las primeras 2-8 semanas del inicio del mismo y el niño está estable y bajo profilaxis con TMP/SMX ^a quizás sea razonable retrasar el inicio del TARV	ó Régimen estándar de primera línea con 2 INTI + NVP ^c En los niños mayores de 3 años ^d : Régimen de primera línea con 3 INTI (AZT o d4T + 3TC + ABC) ó Régimen estándar de primera línea con 2 INTI + EFV ^e . Después de finalizar el tratamiento de la TB se prefiere mantener el mismo TARV si es bien tolerado.
	Cuando se dispone de valores de CD4: Evaluar la posibilidad de retrasar el inicio del TARV según la valoración clínica y el recuento de CD4 así como también la respuesta clínica e inmunológica al tratamiento de la TB. – Inmunodeficiencia avanzada y grave ^f : Iniciar TARV lo antes posible (entre 2 y 8 semanas del inicio del tratamiento de la TB) – Inmunodeficiencia leve o sin inmunodeficiencia ^g : El inicio del TARV se puede retrasar hasta completar el tratamiento de la TB. Monitorizar estrechamente la respuesta al tratamiento de la TB y reevaluar la necesidad de TARV al completar el tratamiento de la TB; si no hay mejoría, considerar iniciar TARV	Los mismos regímenes recomendados arriba. Cuando el TARV se pueda retrasar hasta completar el tratamiento de la TB se recomienda utilizar el régimen de primera línea estándar con 2 INTI + 1 INNTI (tabla 4).

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a La administración de la profilaxis con TMP/SMX es importante en los niños con coinfección TB - VIH.

^b En todos los niños en estadio clínico 4 se iniciará el TARV independientemente de los criterios de CD4.

^c Cuando se administra NVP junto con rifampicina se recomienda realizar un monitoreo clínico minucioso y, si se dispone, de laboratorio.

^d No se pueden determinar los regímenes ARV como de elección y alternativos debido a la falta de datos.

^e Actualmente no se recomienda el EFV para los niños menores de 3 años ni para las adolescentes que estén en el primer trimestre del embarazo o las adolescentes sexualmente activas que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados.

^f La inmunodeficiencia grave se define en la tabla 5; la inmunodeficiencia avanzada se asume como aquella que presenta hasta un 5% por encima del umbral del valor de CD4 específico para la edad para inmunodeficiencia grave ó recuento de CD4 de 200-349 células/mm³ en niños mayores de 5 años (anexo C).

^g Se define inmunodeficiencia leve o no significativa cuando los niveles de CD4 específicos para la edad se encuentran por arriba de aquellos que definen la inmunodeficiencia avanzada (véase lo anterior y el anexo C)

CONSIDERACIONES RESPECTO A NIÑOS QUE RECIBEN TARV DE SEGUNDA LÍNEA Y EN QUIENES SE DIAGNOSTICA TUBERCULOSIS

La elección del régimen ARV es más difícil en los niños que están recibiendo un régimen de segunda línea con IP/r y se les diagnostica TB debido a la resistencia probable a los INTI de primera línea y a las distintas interacciones entre la rifampicina y los IP. No se recomienda administrar simultáneamente rifampicina con un IP sin reforzar ni tampoco un IP reforzado con dosis bajas de RTV debido a la disminución de las concentraciones del IP. Se ha sugerido el uso de SQV con dosis altas de RTV (dosis completa) pero se ha observado una significativa toxicidad hepatocelular en adultos que reciben esta combinación por lo que no se la recomienda en niños. Aunque no se dispone de datos podría administrarse LPV/r con dosis adicionales de RTV para proporcionar la dosis terapéutica estándar de RTV como IP. No se debe administrar el NFV conjuntamente con la rifampicina (131, 132). En esta situación puede ser necesario considerar la utilización de regímenes de rescate para lo cual se recomienda reevaluar y derivar oportunamente estos casos.

Las tablas 11 y 12 resumen las recomendaciones de la OMS y del grupo de expertos de Latinoamérica y el Caribe de la OPS en relación al TARV para niños infectados por el VIH en los que se diagnostica TB.

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN EL CONTEXTO DEL TARV Y EL TRATAMIENTO TUBERCULOSTÁTICO

En pacientes que reciben tratamiento para la TB y que inician TARV se ha observado el síndrome de reconstitución inmune (SRI). Este síndrome se ha descrito principalmente en adultos (pero también hay casos en niños) y se caracteriza por un empeoramiento de la enfermedad después de una mejoría clínica inicial y con un nuevo inicio de síntomas de compromiso general, especialmente fiebre, empeoramiento de los infiltrados pulmonares, aparición de adenopatías periféricas mediastínicas y expansión de las lesiones del SNC (tuberculomas) en pacientes que las presentaban previamente. Estas reacciones pueden ocurrir durante los tres primeros meses del TARV, generalmente son autolimitadas y duran 10 a 40 días, pero algunas reacciones pueden ser graves y requerir un ciclo corto de tratamiento con glucocorticoides (95) (véase también la sección X).

Tabla 12. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO CONCOMITANTE DE LA TUBERCULOSIS Y LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS EN LOS QUE SE DIAGNOSTICA TUBERCULOSIS MIENTRAS RECIBEN RÉGIMENES DE TARV DE PRIMERA O DE SEGUNDA LÍNEA

Momento del diagnóstico de TB en relación al TARV	Causa subyacente de la TB	Consideraciones respecto al TARV después del inicio del tratamiento de la TB (con un régimen que incluye rifampicina) ^a	Régimen antirretroviral [B IV]*
Niño bajo un régimen estándar de primera línea con 2 INTI + 1 INNNTI en el que se diagnostica TB	Tuberculosis atribuible a infección primaria (considerar en cualquier momento, depende de la exposición a la TB)	Mantener el TARV pero evaluar la necesidad de cambiar el régimen. Se debe utilizar la respuesta al tratamiento de la TB para evaluar la necesidad de cambio del TARV	Mantener el tratamiento estándar de primera línea con 2 INTI + 1 INNNTI; si el niño recibe NVP ^a y tiene más de 3 años sustituirla por EFV ^c ó Cambiar a un régimen de primera línea con 3 INTI
	Tuberculosis como parte del SRI (considerar en los primeros 6 meses de TARV)		
	Tuberculosis como signo de fracaso del tratamiento del régimen de primera línea (considerar solo después de 24 semanas de TARV)		Considerar una consulta con expertos para elaborar un régimen de segunda línea ^d
Niño bajo un régimen estándar de segunda línea (INTI + IP/r) en el que se diagnostica TB	Tuberculosis atribuible a infección primaria (considerar en cualquier momento, depende de la exposición a la TB)	Evaluar la necesidad de cambiar el TARV. Se debe utilizar la respuesta al tratamiento de la TB para evaluar la necesidad de cambio o suspensión del TARV	Mantener el mismo régimen. Si recibe LPV/r considerar agregar RTV para alcanzar dosis terapéuticas de LPV como IP (hasta igualar la dosis de LPV)
	Tuberculosis como signo de fracaso del tratamiento del régimen de segunda línea		

* Fuerza de la recomendación y nivel de la evidencia.

^a Administración de la profilaxis con TMP/SMX en los niños coinfectados por TB y VIH.

^b Se debe garantizar el monitoreo clínico y de laboratorio cuando se administra NVP conjuntamente con rifampicina.

^c Actualmente no se recomienda el EFV para los niños menores de 3 años y no debe administrarse a las adolescentes que estén en el primer trimestre del embarazo o las adolescentes sexualmente activas que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados.

^d Hay pocos datos para orientar las recomendaciones respecto al TARV, se necesitan más investigaciones en forma urgente.

13. CONSIDERACIONES NUTRICIONALES EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

La desnutrición es una condición frecuente en los niños infectados por el VIH y es uno de los principales factores que contribuyen a la mortalidad en los niños infectados y no infectados por el VIH. En los niños infectados por el VIH el síndrome de desgaste (bajo peso para la talla o longitud corporal) se asocia a una disminución de la sobrevida (133), además la pérdida de peso se relaciona con un aumento de las complicaciones infecciosas en los niños con sida. Por otro lado, el VIH se ha asociado a alteraciones nutricionales y a su vez el estado inmunitario y el grado de replicación viral pueden ser importantes para predecir el crecimiento (134-136).

El crecimiento (concepto integrado por el peso, la talla o longitud corporal y el perímetro cefálico) es un indicador sensible de una nutrición adecuada y de la progresión⁸ de la enfermedad por el VIH. En los niños infectados por el VIH los problemas graves de crecimiento (la falta de crecimiento y los criterios de desnutrición grave o de síndrome de desgaste para los estadios clínicos 3 y 4, respectivamente) que no sean atribuibles a una ingesta nutricional insuficiente señalan la necesidad de iniciar el TARV. El crecimiento también es útil para evaluar la respuesta al TARV. Los posibles efectos adversos de los medicamentos ARV o las infecciones oportunistas pueden afectar la ingesta alimentaria y la nutrición limitando así el crecimiento y la adherencia al tratamiento.

A continuación se presenta un breve resumen de las intervenciones nutricionales claves en la atención de los niños infectados por el VIH antes de iniciar el TARV o durante el mismo. Para obtener más información se pueden consultar los manuales y las guías sobre manejo clínico y nutricional de los niños infectados por el VIH (137-145).

⁸ En los niños, los tres índices antropométricos más utilizados para evaluar el estado de crecimiento son: (peso x talla), (talla x edad) y (peso x edad). Consultar más detalles en: <http://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html>

EVALUACIÓN Y APOYO NUTRICIONAL

A partir de la estrecha interrelación entre la infección por el VIH, el estado de nutrición y el crecimiento la OMS y el grupo de expertos de Latinoamérica y el Caribe de la OPS recomiendan que la intervención nutricional temprana (la evaluación y el apoyo nutricional) forme parte del plan de atención de los niños infectados por el VIH.

La evaluación nutricional, es decir, la evaluación sistemática del estado de nutrición actual, el régimen alimentario y los síntomas relacionados con los trastornos nutricionales son fundamentales para la identificación temprana de la desnutrición y de las deficiencias vinculadas al crecimiento así como también para el monitoreo de la progresión de la enfermedad por el VIH y la eficacia terapéutica del TARV en los niños que lo reciben. Al igual que todos los niños, los niños infectados por el VIH deben ser medidos todos los meses y preferentemente usando curvas de crecimiento estandarizadas. Además, los niños deben ser pesados en cada consulta y una evaluación nutricional completa se debe realizar cada tres meses mientras el niño en cuestión no requiera una atención particular por problemas de crecimiento o necesidades nutricionales especiales.

Teniendo en cuenta las mayores necesidades energéticas asociadas a la infección es importante implementar una estrategia proactiva para el apoyo nutricional de los niños infectados por el VIH. En los niños infectados por el VIH que están asintomáticos el gasto energético en reposo aumenta aproximadamente un 10% y en aquellos con déficit de crecimiento se registran aumentos de las necesidades energéticas entre el 50 y el 100%. La mayor utilización y la malabsorción de nutrientes en la infección por el VIH pueden originar deficiencias de micronutrientes (146). El apoyo nutricional debe estar dirigido a garantizar una adecuada alimentación del lactante y posteriormente una ingesta de nutrientes apropiada en los niños basada en alimentos localmente disponibles y asequibles que contengan una cantidad diaria de micronutrientes equivalente a las dosis diarias recomendadas (DDR) (143, 144, 147). Se aconseja aumentar un 10% el aporte energético de los niños asintomáticos infectados por el VIH respecto a la DDR según la edad y el sexo, y un 20-30% si los niños presentan síntomas o si se están recuperando de infecciones agudas (145). Estos valores son considerados como las necesidades mínimas y posiblemente el requerimiento sea mayor en niños con deficiencias nutricionales (148). No es necesario aumentar el aporte de proteínas por encima de la cantidad necesaria en una dieta equilibrada para satisfacer las necesidades energéticas totales (12-15% del aporte energético total) (145).

La evidencia actual no es concluyente respecto a los efectos de la administración de suplementos de micronutrientes en la transmisión y la progresión de la infección por el VIH.

La evidencia de algunos ensayos clínicos aleatorizados realizados en niños infectados por el VIH confirman que la administración de suplementos con dosis elevadas de la vitamina A reduce la morbilidad general (especialmente la diarrea) y también la mortalidad de cualquier causa (147, 149, 150). En niños de alto riesgo se deben administrar suplementos de vitamina A de acuerdo al esquema de dosis altas recomendado por la OMS para prevenir la deficiencia de esta vitamina⁹ (142). La consejería a las madres acerca de la lactancia y las posibilidades de reemplazo con leche de fórmula y la consejería a todos los niños y a sus cuidadores acerca de la nutrición infantil, la higiene del agua y de los alimentos son intervenciones fundamentales en el marco del apoyo nutricional.

En los niños con déficit de crecimiento (no aumentan de peso o disminuyen de peso en las mediciones de los controles clínicos regulares) o en los niños con dificultad para alimentarse puede ser necesario un apoyo más dirigido e individualizado. La identificación de la causa subyacente proporciona información importante para definir las estrategias de apoyo nutricional que incluyen el tratamiento de la enfermedad subyacente (según las guías de la AIEPI¹⁰), la evaluación de la necesidad de iniciar o cambiar el TARV, la educación familiar acerca de la oferta de alimentos disponibles y la referencia a programas alimentarios que deberían apoyar idealmente a toda la familia. Además, en los niños que sufren afecciones que dificultan la ingestión o la digestión normal (por ejemplo, dolor en la boca u odinofagia, candidiasis oral, diarrea, etc.) la selección de alimentos con alto contenido calórico, ciertas características organolépticas y en algunos casos con determinadas composiciones que faciliten su digestión (si están disponibles) pueden aliviar los síntomas y garantizar un aporte energético suficiente.

TARV EN NIÑOS GRAVEMENTE DESNUTRIDOS

El síndrome de desgaste grave¹¹ es un cuadro clínico de presentación frecuente en la infección por VIH en los niños. Todos los niños con desnutrición grave corren el riesgo de sufrir varios problemas potencialmente fatales y requieren en forma urgente alimentación terapéutica. No se conoce cual es la fase del tratamiento de la desnutrición en la que se debe comenzar el TARV. La opinión de expertos sugiere que los niños infectados por el VIH que padecen, según las guías internacionales (143, 144) o nacio-

⁹ Los niños en alto riesgo de deficiencia de vitamina A incluyen, entre otros, los que sufren infecciones graves o desnutrición proteino-calórica grave.

¹⁰ Se pueden consultar en: <http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/pubIMCI.htm>

¹¹ La OMS define la malnutrición grave como consunción o desgaste grave (<70% del peso para la talla/longitud corporal del niño promedio o menos de -3 desviaciones estándar de la mediana) o edema de ambos pies (referencia 143. WHO. Management of a child with a serious infection or malnutrition: Guidelines for the care at the first-referral level in developing countries. Geneva; 2000)

nales, desnutrición grave deben estabilizarse antes de iniciar el TARV. El tratamiento inicial de la desnutrición grave continúa hasta que el niño se ha estabilizado y recupera su apetito. En los niños no infectados por el VIH esta fase inicial no debe durar más de 10 días. Los expertos sugieren que en los niños infectados por el VIH la respuesta al tratamiento inicial de la desnutrición grave puede retrasarse o ser limitada. Después del tratamiento inicial exitoso de la desnutrición grave y de cualquier infección o enfermedad subyacente debe reevaluarse el estado clínico del niño. El inicio del TARV puede considerarse de acuerdo a los criterios enumerados en la sección V. En los niños infectados por el VIH que tienen una respuesta lenta al tratamiento de la desnutrición puede iniciarse el TARV (en pacientes hospitalizados o ambulatorios) hacia las 6-8 semanas si todavía no se ha alcanzado un 85% del peso para la talla (curación). Sin embargo, los niños infectados por el VIH que son rehospitalizados con desnutrición grave pueden beneficiarse si inician más tempranamente el TARV. Cabe destacar que cuando la desnutrición es endémica los niños infectados por el VIH pueden llegar a estar gravemente desnutridos debido a la falta de una dieta equilibrada y apropiada y, entonces, con la restauración de un estado nutricional adecuado posiblemente el inicio del TARV ya no esté indicado. Esta puede ser una cuestión importante a considerar en los niños con diagnóstico presuntivo de enfermedad grave por el VIH. Asimismo, el inicio del TARV está indicado en niños infectados por el VIH que presentan una desnutrición grave idiopática que no está causada por una infección oportunista no tratada y que no responde al tratamiento nutricional estándar (enfermedad del estadio clínico 4).

En los niños que aumentan rápidamente de peso debido a una nutrición adecuada y al TARV las dosis de los medicamentos deben revisarse con frecuencia (véase el anexo E). La reaparición de desnutrición grave que no esté causada por una falta de alimentos en los niños que reciben TARV puede indicar el fracaso terapéutico y la necesidad de cambiar el tratamiento (véase la sección X).

No se ha publicado ningún estudio sobre la eficacia, la farmacocinética y la seguridad de los ARV en los niños gravemente desnutridos.

14. CONSIDERACIONES RESPECTO AL TARV EN ADOLESCENTES

La OMS define a la adolescencia como el período comprendido entre los 10 y los 19 años de edad; durante este período los adolescentes sanos pasan por etapas bien definidas de maduración física, psicológica y sexual. Los cambios de la adolescencia influyen sobre la prestación de la atención y el tratamiento.

Entre los adolescentes infectados por el VIH que requieren TARV se pueden considerar dos grupos: los adolescentes que fueron infectados en el período perinatal y aquellos que se infectaron durante la adolescencia. Los adolescentes con infección perinatal por el VIH que comenzaron durante la primera infancia el TARV por una progresión rápida de la enfermedad ya llevan algunos años en contacto con los servicios de salud y es probable que hayan recibido varios esquemas ARV y sus padres, por lo general, sean conscientes de su situación de infección por el VIH. Los principales desafíos en estos adolescentes suelen ser la revelación del diagnóstico del VIH a los mismos si los padres aún no lo han hecho, el retraso del desarrollo, la transición entre la atención clínica pediátrica y la atención clínica de adultos (que incluye la elección de los regímenes apropiados de ARV) y la adherencia al tratamiento.

Los adolescentes infectados por el VIH en el período perinatal frecuentemente se enfrentan a retos físicos considerables. Pueden experimentar un retraso del crecimiento y del desarrollo que a menudo da lugar a una pubertad tardía y en las niñas a ciclos menstruales retrasados o irregulares (151). El retraso del crecimiento y el síndrome de desgaste causado por la progresión de la enfermedad por el VIH, exacerbados con frecuencia por la desnutrición, pueden complicar aún más la decisión acerca de la guía de TARV a seguir (si la de adultos o la de niños).

La OPS/OMS recomienda que para definir el tipo y la dosis de TARV en los adolescentes se debe utilizar la clasificación de madurez sexual (clasificación de Tanner, anexo H). En los adolescentes en los estadios I, II ó III de Tanner se debe comenzar con una pauta pediátrica y deben ser monitorizados con particular atención ya que se encuentran en el momento en que se producen los cambios hormonales asociados al rápido desarrollo puberal. Los adolescentes que están en el estadio IV ó V de Tanner son considerados

adultos y se les aplican las mismas recomendaciones y consideraciones que a aquellos. Sin embargo, al elegir un régimen antirretroviral y sus dosis es necesario ir más allá que la consideración de la madurez. La simplificación de las pautas de tratamiento y la adherencia prevista al tratamiento a largo plazo son criterios mucho más importantes. Otras consideraciones están relacionadas con el uso de los métodos anticonceptivos adecuados en mujeres sexualmente activas que reciban EFV y con el riesgo de hepatotoxicidad en mujeres con recuentos > 250 cél/mm³ u hombres con recuentos > 400 cél/mm³ que reciben NVP. Si se utiliza NVP es necesario realizar durante las 12 primeras semanas de tratamiento un monitoreo estrecho que incluya el control de las enzimas hepáticas.

La adherencia al tratamiento a largo plazo es particularmente difícil en los adolescentes. Además de proporcionar un régimen ARV simple y de proveer apoyo para reforzar la adherencia de rutina (véase la sección XVI) los trabajadores de la salud deben considerar aspectos que son relevantes para los adolescentes y que alteran la adherencia óptima al TARV (por ejemplo, la percepción de los adolescentes de ser inmortales, su deseo de independencia, el desconocimiento de su estado respecto al VIH o la ausencia de información por sus padres, y la estigmatización). Es probable que a los padres de los adolescentes infectados en la etapa perinatal les resulte difícil hablar del diagnóstico del VIH con sus hijos por temor a ser estigmatizados o acusados por sus propios hijos. Sin embargo, sin este conocimiento es imposible que los adolescentes evolucionen completamente a lo largo del proceso de transición hacia la edad adulta. Por otra parte, para los adolescentes que son conscientes de su infección por el VIH es muy difícil compartir este diagnóstico con sus pares.

Por estas razones es especialmente importante que los jóvenes: 1) sean informados acerca de su estado infección por el VIH; 2) reciban una buena educación acerca de esta condición, de su tratamiento y de la importancia de adherir a los controles y al TARV; 3) puedan hablar con confianza acerca de la infección por el VIH con aquellas personas con las que quieran compartir esta información; y 4) cuenten con un sistema de apoyo que brinde ayuda y asesoramiento cuando sea necesario y que esté a disposición en todo momento.

15. MONITOREO CLÍNICO Y DE LABORATORIO

La evaluación clínica y de laboratorio inicial debe realizarse en el momento basal (al iniciar la atención de la infección por el VIH) para los pacientes que todavía no requieren TARV como para aquellos que comienzan o continúan un TARV. En los entornos con recursos limitados la OPS/OMS y el GELAC recomiendan elaborar un protocolo de monitoreo de laboratorio basado en las características de cada país con el fin de mejorar la eficacia de las intervenciones terapéuticas y garantizar el máximo nivel de seguridad cuando se administran fármacos ARV.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO INICIAL

Todos los niños a los que se les diagnostique la infección por el VIH deben someterse a una evaluación clínica y de laboratorio basal para establecer el estadio clínico de la enfermedad por el VIH y para determinar, cuando sea posible, el recuento de linfocitos CD4 a fin de considerar la necesidad de TARV y otras intervenciones como la profilaxis con TMP/SMX. Los objetivos adicionales incluyen la evaluación de la presencia de infecciones oportunistas activas y la referencia de los niños infectados a un entorno de atención crónica dentro del sistema de salud pública. La evaluación inicial también debe servir como medio para proporcionar consejería y apoyo a los niños y/o los cuidadores acerca de la prevención secundaria y la revelación del diagnóstico del VIH a terceros así como también para identificar otras necesidades específicas.

Después de confirmar el estado de infección por el VIH la evaluación clínica inicial de los niños debe incluir:

- La estadificación clínica de la enfermedad por el VIH (anexo B)
- La identificación de las condiciones médicas concomitantes (TB, embarazo en adolescentes, etc.)

- El registro de los medicamentos administrados en forma simultánea (por ejemplo, TMP/SMX) y de los tratamientos folclóricos o con hierbas medicinales.
- El peso, la talla o longitud corporal, el perímetro cefálico y otras mediciones del crecimiento.
- El estado de desarrollo.
- El estado nutricional, incluyendo la evaluación de la calidad y la cantidad de la ingesta.
- La evaluación de la preparación del niño y/o los cuidadores para el tratamiento (para los niños que requieren TARV).

La evaluación de laboratorio inicial de los niños debe incluir:

- La confirmación del estado de infección por el VIH (prueba virológica o análisis de anticuerpos según la edad; sección IV).
- La determinación de los CD4, cuando sea posible.
- La determinación de la hemoglobina y los glóbulos blancos.
- La prueba de embarazo en las adolescentes sexualmente activas que van a iniciar tratamiento ARV.
- La investigación de TB, paludismo y otras coinfecciones importantes (con las pruebas diagnósticas que estén indicadas desde el punto de vista clínico) que pueden ser controladas con tratamiento así como también de enfermedades oportunistas relacionadas al VIH (según indicación clínica) (tabla 13).
- El RLT debe usarse solamente en la evaluación inicial para decidir el TARV en entornos de recursos limitados cuando no fuera posible determinar el valor de los linfocitos CD4. Hay una correlación razonable entre las cifras del RLT y del recuento de CD4 en pacientes sintomáticos (40, 152-154) y entre el RLT y el riesgo de mortalidad en estudios pediátricos (40, 41).

MONITOREO DE RUTINA DE LOS NIÑOS QUE AÚN NO REQUIEREN TARV

La evaluación clínica de los niños que aún no requieren TARV debe realizarse cada 3-6 meses e incluye los mismos parámetros que se utilizan en las evaluaciones iniciales (según los cuadros clínicos que presenten deben ser estudiados de acuerdo a las guías para tal fin). Estos resultados y la determinación de los CD4 son útiles para actualizar en cada visita el estadio clínico e inmunológico pediátrico de la OMS y para determinar si el lactante o niño requiere tratamiento. Las evaluaciones clínicas y las determinaciones de CD4 se deben realizar con mayor frecuencia a medida que se acercan al umbral

clínico o inmunológico para iniciar el TARV (tabla 5). Además, está indicado realizar un monitoreo clínico y de laboratorio más frecuente en los niños pequeños debido a la rápida velocidad de progresión de la enfermedad en los mismos.

MONITOREO DE RUTINA DE LOS NIÑOS QUE RECIBEN TARV

Aparte de los parámetros usados antes de iniciar dicho tratamiento (a excepción de la confirmación del estado de infección por el VIH), cuando un niño inicia el TARV la evaluación clínica debe contener el grado de conocimiento del tratamiento por parte del niño y/o su cuidador así como también el apoyo y la adherencia prevista al tratamiento. La observación de la respuesta al tratamiento del niño también incluirá los síntomas de los posibles efectos secundarios de los medicamentos o del fracaso

Tabla 13. PARÁMETROS DE LABORATORIO PARA EL MONITOREO EN NIÑOS ANTES, AL INICIO Y DURANTE EL TARV

Pruebas de laboratorio de monitoreo y diagnósticas	Basales (al inicio de la atención)	Al iniciar el TARV	Cada seis meses	En función de los síntomas
Diagnóstico de la infección por el VIH: prueba virológica y anticuerpos	X			
Hemoglobina ^a , RGB ^b y recuento diferencial de glóbulos blancos	X	X		X
Porcentaje o recuento absoluto de CD4 ^c	X	X	X	X
Prueba de embarazo en las adolescentes	X	X ^d		X
Bioquímica completa (que mínimamente incluye: ALT ^e y otras enzimas hepáticas, función renal, glucosa, lípidos, amilasa, lipasa y electrolitos séricos) ^f				X

^a Algunos expertos recomiendan el control de la hemoglobina en las semanas 4, 8 y 12 posteriores al inicio del TARV cuando se utiliza AZT.

^b El monitoreo en las semanas 4, 8 y 12 posteriores al inicio del TARV es optativo.

^c En los niños que aún no requieren TARV se debe controlar el recuento de CD4 cada seis meses. Respecto a los niños que desarrollen eventos nuevos o recurrentes de los estadios 2 o 3 de la OMS ó el recuento de CD4 esté en un valor límite puede aumentarse la frecuencia de determinación de los CD4. El porcentaje de CD4+ es preferible en los niños menores de 5 años.

^d La prueba de embarazo en las adolescentes puede ser necesaria antes de iniciar un régimen que contenga EFV.

^e Algunos expertos consideran que el valor predictivo del monitoreo de las enzimas hepáticas es muy escaso. La OMS recomienda monitorizar las enzimas hepáticas si existe sintomatología. Sin embargo, algunos expertos consideran un monitoreo regular durante los tres primeros meses de tratamiento y la medición de enzimas hepáticas en función de los síntomas en los niños que reciben regímenes a base de NVP, las adolescentes que presentan valores de CD4 > 250 células/mm³, los niños coinfectados por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C y los niños que sufren otra enfermedad hepática.

^f El monitoreo regular (cada seis meses) de la bioquímica completa (fundamentalmente los niveles de lípidos, las enzimas hepáticas y la función renal) se considera en los niños que reciben medicamentos de segunda línea.

terapéutico. Algunos de los signos que son importantes para evaluar la respuesta de los niños al tratamiento son:

- Mejoría en el crecimiento de los niños con problemas de crecimiento antes del TARV
- Mejoría en los síntomas neurológicos y en el desarrollo de los niños con encefalopatía o que habían presentado retraso madurativo
- Reducción de la frecuencia de infecciones (infecciones bacterianas, candidiasis oral u otras infecciones).

La frecuencia del monitoreo clínico depende de la respuesta al TARV pero debe hacerse mínimamente en las semanas 2, 4, 8 y 12 posteriores al inicio del TARV, y luego que el niño se ha estabilizado en el tratamiento cada 2-3 meses. En los niños que iniciaron el TARV basándose en un diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad grave por el VIH se debe confirmar el diagnóstico de infección por el VIH lo antes posible.

En la evaluación de laboratorio es deseable hacer una determinación de linfocitos CD4 cada 6 meses o con más frecuencia si estuviera indicado desde el punto de vista clínico (tabla 13). El RLT no es apropiado para monitorizar el tratamiento porque un cambio en su valor no predice de manera fiable el éxito terapéutico (107). En los niños que han iniciado el tratamiento con regímenes de primera línea con AZT debe realizarse una determinación de Hb durante los primeros meses del tratamiento (en las semanas 4, 8 y 12 posteriores al inicio del TARV) o conforme a una estrategia orientada según los síntomas. Se recomienda realizar determinación de las enzimas hepáticas durante los primeros meses del tratamiento en los niños que reciben NVP o que tienen una infección concomitante por algún virus de hepatitis o que estén recibiendo medicamentos hepatotóxicos. Para evaluar la respuesta al tratamiento se deben considerar los síntomas clínicos y los mismos deben ser estudiados en forma adecuada. Puede ser recomendable realizar algunas pruebas de monitoreo de rutina de acuerdo con los fármacos específicos que se utilicen, pero el monitoreo de laboratorio de los eventos adversos estará orientado en gran medida por los síntomas clínicos (anexos F y G). Cabe señalar que la imposibilidad de realizar monitoreos de laboratorio no debe impedir que los niños reciban TARV.

CAPACIDAD DE LOS LABORATORIOS PARA EL MONITOREO DE RUTINA

Aunque los protocolos para monitorizar la seguridad y la eficacia del TARV son importantes la OMS y el grupo de expertos de Latinoamérica y el Caribe de la OPS reconocen que existen limitaciones en las infraestructuras de los laboratorios que dificultan

la realización de las diferentes pruebas en los distintos niveles del sistema de salud. Por consiguiente, la OMS ha establecido recomendaciones de monitoreo de laboratorio para los distintos niveles de atención (centro de atención primaria de salud (nivel 1), hospitales de distrito (nivel 2) y centros de referencia regionales (nivel 3)) para facilitar la atención y el tratamiento de la infección por el VIH en diversos lugares (anexo I). Es importante evaluar los estándares de calidad de los laboratorios en todos los niveles para asegurar la confiabilidad. El Anexo I proporciona una guía de los requerimientos de los laboratorios en cada nivel.

16. ADHERENCIA AL TARV

Las respuestas clínicas y virológicas al tratamiento en los niños están ligadas a la adherencia al tratamiento (94, 155, 156). Los estudios de adherencia al tratamiento en los pacientes adultos de países occidentales indican que un mayor grado de adherencia al tratamiento se asocia a mejores resultados virológicos y clínicos y que para maximizar los beneficios del TARV son aconsejables tasas que excedan el 90% (157, 158). Por consiguiente es fundamental optimizar la adherencia para garantizar la durabilidad de los regímenes ARV y reducir al mínimo la aparición de farmacoresistencia. La experiencia demuestra que puede ser dificultoso cumplir los regímenes de administración diaria, especialmente durante períodos largos. La atención a la adherencia será más importante a medida que el TARV sea más accesible para los niños de entornos con recursos limitados. Además, diversos aspectos programáticos generan barreras para la adherencia óptima al tratamiento y es posible que haya que abordarlos.

La adherencia al tratamiento en los niños es un gran desafío debido a factores relacionados a ellos, a sus cuidadores, a los medicamentos y a las interrelaciones de todos estos. La falta de formulaciones pediátricas, el sabor desagradable, el elevado número de comprimidos o el volumen elevado de líquido, los requisitos de dosificación frecuente, las restricciones alimentarias y los efectos colaterales pueden obstaculizar la ingesta regular de los medicamentos que el niño necesita. Además, el tratamiento exitoso de un niño requiere obviamente el compromiso y la participación de un cuidador responsable. Esto puede ser particularmente complicado si el niño tiene un entorno familiar alterado como consecuencia de condiciones sociales, económicas o de salud adversas. Generalmente las madres de los niños infectados por el VIH también están infectadas por el virus y es posible que la atención de los niños no sea óptima debido a los problemas de salud de las madres; entonces, se prefiere que un segundo cuidador (de refuerzo) participe en la atención del niño infectado por el VIH. Además, los cuidadores frecuentemente se preocupan en limitar la información respecto al diagnóstico de infección por el VIH a otros miembros de la familia, los amigos o la escuela restringiendo así las opciones del niño para buscar apoyo. Por último, el conocimiento de la etapa de desarrollo del niño y su influencia para cooperar con la administración regular de los medicamentos ayuda a orientar la planificación y el apoyo de este proceso.

Los esfuerzos para apoyar y maximizar la adherencia deben empezar antes de iniciar el tratamiento (159). La formulación de un plan de adherencia y la educación del niño y de sus cuidadores son pasos iniciales importantes. La educación inicial abarca la información básica sobre el VIH y su historia natural, los beneficios y los efectos secundarios de los medicamentos ARV, la ingestión de los medicamentos, y la importancia de no omitir ninguna dosis. Si la medicación se mezcla con los alimentos es importante asegurarse que el niño consuma todo el alimento para garantizar la administración de la dosis completa del ARV. Quizás sea necesario en los niños pequeños emplear métodos adicionales (por ejemplo, hacerles probar los medicamentos, enseñarles a medir los líquidos, capacitarlos en la ingesta de los comprimidos.) Los responsables de los programas y del diseño de las normas deben considerar, en el momento de elegir los regímenes, disminuir al mínimo el número de comprimidos y/o los volúmenes de los líquidos, reducir la frecuencia de administración, evitar restricciones alimentarias, y evaluar la viabilidad de utilizar CDF y blísteres u otras presentaciones farmacéuticas que faciliten la administración. Adaptar los ARV al modo de vida del niño (y del cuidador) o, cuando sea posible, armonizar las pautas medicamentosas de los niños con las de los adultos de la misma familia y preparar a los niños y/o cuidadores frente a efectos adversos frecuentes (no graves) puede facilitar la adherencia satisfactoria al tratamiento.

La adherencia durante las primeras semanas del tratamiento puede ser esencial para el éxito a largo plazo de un régimen, fundamentalmente en el caso de algunas combinaciones de ARV con mayor riesgo de aparición de resistencia. Los padres y los cuidadores deben saber que cuando los niños suspenden (voluntaria o involuntariamente) los medicamentos ARV de los regímenes de primera línea las concentraciones de los distintos ARV varían. Los INNTI tienen una vida media de varios días más que la vida media de los INTI y esto da lugar a concentraciones subterapéuticas de los INNTI que pueden conducir a la aparición prematura de virus resistentes a esta clase de fármacos. Por lo tanto, con un régimen de primera línea a base de INTI/INNTI es importante recalcar la necesidad de tomar sistemáticamente los fármacos ARV. Obviamente, es elemental contar con un suministro de los ARV a nivel central y a nivel doméstico sin interrupciones.

La evaluación y el apoyo continuo de la adherencia al tratamiento son componentes vitales de un enfoque proactivo del TARV. La evaluación de la adherencia es un compromiso de cada trabajador de salud que participa en la atención de los niños; debe realizarse en todas las visitas al centro de salud con el fin de identificar a los niños que necesitan un mayor apoyo para lograr la adherencia al tratamiento. No obstante, determinar la adherencia puede ser difícil, y más aún en los niños. En general se emplean

métodos cuantitativos (se pregunta a los niños y/o a los cuidadores acerca de la cantidad de dosis de medicación omitidas en los 3, 7 o 30 últimos días) pero es posible que las respuestas no reflejen la verdadera adherencia dado que los niños y los cuidadores son concientes de la conveniencia social de referir que la adherencia ha sido completa. Las evaluaciones cualitativas de la adherencia pueden identificar más eficazmente las barreras para la ingesta óptima de la medicación pero pueden ser más difíciles y pueden precisar más tiempo de los trabajadores de salud, los niños y los cuidadores para su realización. Las evaluaciones cualitativas generalmente se centran en la obtención de descripciones de los impedimentos para la adherencia o los problemas encontrados. La evaluación de la adherencia se complica cuando los informes de los niños y los cuidadores no concuerdan o, cuando no se dispone de información en los casos en que los cuidadores que traen a los niños a los consultorios no son los responsables de supervisar la administración del TARV (160). Las revisiones de los registros de farmacia y los conteos de comprimidos pueden suministrar una información valiosa acerca de la adherencia. La carga viral ha demostrado ser una forma efectiva de evaluar la adherencia al tratamiento pero su costo es alto.

La evaluación de la adherencia y su apoyo constante son componentes primordiales para un tratamiento satisfactorio. Pueden ser útiles ciertas ayudas prácticas como el uso de calendarios, pastilleros, paquetes de blísteres y jeringas rotuladas. La observación directa de la administración del tratamiento y el uso de compañeros o parejas de tratamiento ha tenido éxito en algunos entornos pero se sabe poco acerca de su aplicabilidad en la población pediátrica. El apoyo comunitario y el apoyo psicológico son fundamentales para los niños y los cuidadores; los grupos de apoyo de personas en circunstancias similares quizás sean particularmente beneficiosos para las madres con niños pequeños que reciben TARV. La adherencia al tratamiento puede variar con el paso del tiempo; las familias pueden tener períodos en los que la adherencia al tratamiento sea excelente y otros en los que sea deficiente, ambos están habitualmente afectados por cambios vitales. La adherencia al tratamiento también puede alterarse si el niño responde al tratamiento, mejora su salud, disminuye el interés para tomar la medicación o presenta un sentimiento de falsa curación.

Los temas programáticos también pueden afectar la adherencia al tratamiento de los niños y deben considerarse a medida que los programas se amplían para proporcionar TARV a los niños. Se deben considerar anticipadamente los problemas de adherencia respecto a los niños, los cuidadores y los adolescentes (especialmente aquellos que se encuentran en la transición a la asistencia de adultos); estos problemas se pueden encontrar en cualquier nivel del sistema de atención de salud que esté implicado en la provisión de TARV. El acceso continuo a un suministro

de medicamentos ARV gratuitos y el desarrollo de sistemas efectivos de provisión, adquisición y gestión de los suministros son componentes fundamentales de los programas de tratamiento pediátricos. Las limitadas formulaciones disponibles actualmente para los niños constituyen barreras importantes para una adherencia óptima; por ende, se alienta firmemente el desarrollo de presentaciones pediátricas apropiadas de ARV para usar en niños pequeños.

17. ESTRATEGIAS CUANDO FRACASA UN RÉGIMEN DE SEGUNDA LÍNEA

La multirresistencia en los niños que han recibido varios regímenes ARV es un problema creciente en los países occidentales. Existen pocos datos para fundamentar las recomendaciones sobre las opciones terapéuticas. Se pueden explorar varias estrategias con el objetivo de mantener los CD4¹², reducir los eventos adversos y mejorar la prevención de las infecciones oportunistas. Si los niños sufren una enfermedad terminal por el VIH y no se dispone de ARV adecuados se debe considerar la posibilidad de suspender el TARV y velar por el bienestar del niño prestándole asistencia sintomática.

CONSIDERACIONES RESPECTO AL USO DE TARV DE RESCATE

En esta situación se han considerado diversos enfoques terapéuticos en el ámbito de ensayos clínicos aunque la mayoría han sido dirigidos a adultos en zonas donde se dispone de vigilancia virológica. Estos enfoques incluyen la adición o la sustitución de ARV por nuevos fármacos (como el enfurvirtide o T20, el darunavir o el tripranavir), el mega TARV (combinación de cinco o más medicamentos, que incluyen dos o más IP), el reciclaje estratégico de los medicamentos, las interrupciones estructuradas de tratamiento (ITE) y la opción de continuar el tratamiento actual hasta disponer de más fármacos. Es posible que los pacientes que mantienen una carga viral en valores menores de 30.000 copias/ml o al menos $1,5 \log_{10}$ por debajo de los valores sin tratamiento no presenten una disminución del recuento de CD4 (105, 161). Se ha registrado un beneficio inmunológico y clínico aún entre los pacientes que tienen una respuesta virológica parcial o rebote virológico probablemente como resultado de la reducción de la capacidad replicativa viral atribuible a la presencia de mutaciones asociadas a la farmacorresistencia múltiple. Los estudios en los adultos demuestran el beneficio terapéutico del tratamiento con INTI en presencia del VIH resistente a medicamentos (112, 113, 162-166). Las decisiones acerca del tratamiento en estas situaciones son complejas y requieren consultar con un especialista en el VIH.

¹² Cuando se pueda realizar el monitoreo virológico, el mantenimiento de una carga viral baja puede incluirse en las estrategias.

CONSIDERACIONES RESPECTO AL CUIDADO PALIATIVO Y LA SUSPENSIÓN DEL TARV

Incluso cuando se haya elegido la opción de suspender el TARV es necesario mantener la prevención de las infecciones oportunistas, el alivio de los síntomas y el tratamiento del dolor. Los síntomas y el dolor son causas importantes de malestar y de alteraciones de la calidad de vida en el curso de la infección por el VIH en los niños. Muchos de estos síntomas pueden prevenirse, tratarse o controlarse con medicamentos y tratamientos básicos. Los métodos no farmacológicos son un complemento importante del tratamiento sintomático. Mientras sea posible se mantendrán los esfuerzos para identificar la causa de los síntomas y el dolor, pero sin perjudicar la calidad de vida del niño y dentro de los límites de los recursos disponibles. Los síntomas y el dolor relacionado deben intentar evitarse.

Dada la escasa experiencia y la falta de modelos repetibles de atención terminal planificada, tanto a nivel institucional como comunitario, la atención del niño en fase terminal¹³ constituye un reto en los entornos con recursos limitados. Al final de la vida hay normalmente más síntomas que deben abordarse y existen guías de polifarmacia para controlar múltiples síndromes y tratamientos para múltiples condiciones. La preparación de la atención terminal de los niños y sus familias es un proceso prolongado y exige la continuidad de los servicios de atención y los proveedores. Los factores más importantes en la planificación eficaz a largo plazo incluyen: comunicación y participación temprana y activa con padres, tutores y cuidadores, apoyo continuo de esa participación, estructuras de apoyo a nivel de la comunidad, infraestructura funcional de salud, recursos humanos involucrados en el tema, y acceso a medicamentos y suministros esenciales. Los niños en fase terminal a menudo son ingresados en establecimientos de cuidado agudo que tal vez no sean apropiados para sus necesidades. Pocos entornos con recursos limitados tienen establecimientos de hospitalización para el cuidado del paciente terminal, pero generalmente se opta por el cuidado domiciliario. Los niños (cuando puedan) y las familias deben participar en las decisiones acerca del lugar elegido para recibir la atención y el lugar para que el niño con enfermedad terminal por el VIH termine sus días.

¹³ Adaptado de la referencia 167. Tindyebwa D, Kayita J, Musoke P, Eley B, Nduati R, Coovadia H, et al. African Network for the Care of Children Affected by AIDS. Handbook on Paediatric AIDS in Africa Kampala, Uganda; 2004. .

18. FARMACORRESISTENCIA

CONSIDERACIONES RESPECTO A LA FARMACORRESISTENCIA EN LOS NIÑOS

Los niños contraen un virus resistente o desarrollan resistencia debido a la exposición a los ARV durante la profilaxis o el tratamiento. En la adquisición perinatal el lactante puede contraer un virus resistente de la madre durante el embarazo, en el parto o en el postparto (mediante la lactancia materna). La transmisión de un virus resistente puede ocurrir: 1) de una madre que no ha recibido ARV previamente pero que se infectó por una cepa resistente a estos fármacos; 2) de una madre expuesta a los ARV antes de embarazarse; o 3) de una madre que haya estado expuesta a los ARV durante el embarazo por su propia salud o para la PTMI. Los temas relacionados con el desarrollo de la resistencia viral atribuible a la PTMI del VIH y el TARV en los niños se tratan en la sección VII.

En los niños, al igual que en los adultos, la aparición de resistencia secundaria al uso del tratamiento se relaciona con el uso de regímenes supresivos subóptimos o con concentraciones subterapéuticas de los medicamentos debido a una escasa adherencia o a problemas farmacocinéticos (168), y además constituye uno de los principales motivos del fracaso terapéutico (169). La resistencia viral en los niños se puede desarrollar como consecuencia del TARV, la profilaxis infantil con ARV (como parte de la PTMI), o probablemente debido a la exposición a concentraciones subterapéuticas de los ARV durante la lactancia materna (de mujeres que reciben TARV).

CONSIDERACIONES PARA MINIMIZAR LA APARICIÓN DE FARMACORRESISTENCIA

La aparición de la farmacorresistencia del VIH constituye una preocupación creciente en los países donde se utiliza ampliamente el TARV y representa una posible barrera para lograr un éxito a largo plazo en la extensión rápida del TARV en entornos con recursos limitados. Por consiguiente, reducir al mínimo la aparición y la transmisión

de la farmacorresistencia del VIH es esencial para garantizar la eficacia del número limitado de medicamentos ARV disponibles en muchos países. La optimización de la adherencia al tratamiento y la aplicación de protocolos estandarizados para el uso de los ARV en la profilaxis y el tratamiento son vitales para reducir al mínimo la resistencia. Entre los problemas específicos que deben considerarse cuando se trata a los niños se encuentra la necesidad de cambiar las presentaciones farmacéuticas a medida que los niños aumentan de peso o edad y la ausencia de una variedad de formulaciones pediátricas de ARV adecuados. En caso de interrupción de los ARV debido a los efectos secundarios puede ser necesario adaptar la suspensión escalonada del medicamento en forma individual.

La Red Mundial de Farmacorresistencia del VIH (HIVResNet) ha desarrollado un programa fundamental para elaborar una estrategia nacional y mundial de farmacorresistencia del VIH que complementa los planes para la ampliación del TARV. Esto se describe más detalladamente en <http://www.who.int/hiv/en/> y en la revisión del año 2006 de “*Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*”.

Sin embargo, debido a las particularidades de la transmisión del virus resistente en los niños los países deben considerar la ejecución de los protocolos de vigilancia y monitoreo que esta desarrollando la OMS específicamente para la población pediátrica. La población de estudio para la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH debe incluir a embarazadas y niños recién infectados (niños que pueden haber contraído un virus resistente en el periodo perinatal) y debería, entonces, identificar la transmisión de virus resistentes. Los estudios de vigilancia sobre la aparición de resistencia durante el TARV tienen que abarcar cohortes de niños que comiencen el TARV, continúen dicho tratamiento y padezcan un fracaso terapéutico, y además centros centinela de vigilancia.

Al igual que en los adultos, la OPS/OMS no recomienda las pruebas de resistencia para el manejo individual de niños en entornos donde todavía no se dispone de otras determinaciones de laboratorio como el recuento de CD4 y la carga viral del VIH. La estrategia de la OMS/HIVResNet para la resistencia del VIH en la población pediátrica esta elaborándose bajo la coordinación de la OMS en colaboración con la HIVResNet.

ANEXOS

ANEXO A ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LA OMS PARA LOS NIÑOS CON INFECCIÓN POR EL VIH CONFIRMADA

El diagnóstico de la infección del VIH se efectúa según las recomendaciones de la sección IV. Todos los eventos clínicos o las condiciones referidos se describen en la parte B del anexo B.

Estadio clínico 1	
Asintomático Linfadenopatía generalizada persistente	
Estadio clínico 2 ⁱ	
Hepatoesplenomegalia idiopática persistente Erupciones papulares pruriginosas Infección extensa por papilomavirus Infección extensa por molusco contagioso Úlceras orales recurrentes Hipertrofia parotídea idiopática persistente	Eritema gingival lineal Herpes zoster Infecciones del tracto respiratorio superior recurrentes o crónicas (sinusitis; amigdalitis; otitis media, otorrea) Onicomicosis
Estadio clínico 3 ⁱ	
Desnutrición moderada idiopática que no responde adecuadamente al tratamiento estándar Diarrea idiopática persistente (≥ 14 días) Fiebre idiopática persistente ($> 37,5$ °C, intermitente o constante durante más de un mes) Candidiasis oral persistente (a partir de las 6 semanas de vida) Leucoplasia oral vellosa Gingivitis / periodontitis ulcerativa necrotizante aguda	Tuberculosis ganglionar Tuberculosis pulmonar Neumonía bacteriana grave recurrente Neumonía intersticial linfoide sintomática Neuropatía crónica asociada al VIH, incluyendo bronquiectasias Anemia ($< 8,0$ g/dl), neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) o trombocitopenia crónica ($< 50 \times 10^9/l$) idiopáticas
Estadio clínico 4 ^{i, ii}	
Síndrome de consunción grave idiopático, retraso del crecimiento o desnutrición grave que no responde al tratamiento estándar Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (antes llamado <i>P. carinii</i>) Infecciones bacterianas graves recurrentes (empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, meningitis), excluyendo neumonía Infección crónica por virus del herpes simplex (orolabial o cutánea de más de un mes de duración ó visceral de cualquier duración) Tuberculosis extrapulmonar Sarcoma de Kaposi Candidiasis esofágica ó candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar Toxoplasmosis del sistema nervioso central (después del período neonatal) Encefalopatía por VIH	Infección por citomegalovirus (CMV) (retinitis o infección por CMV que afecte a otros órganos y que se inicie después del período neonatal) Criptococosis extrapulmonar, incluyendo meningitis Micosis endémica diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis) Criptosporidiasis crónica, con diarrea Isosporiasis crónica Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas Linfoma no Hodgkin de linfocitos B ó cerebral Leucoencefalopatía multifocal progresiva Miocardiopatía asociada al VIH Nefropatía asociada al VIH

ⁱ Idiopático se refiere a una afección no justificada por otras causas.

ⁱⁱ En las clasificaciones regionales se pueden incluir otras condiciones específicas (por ejemplo, la enfermedad de Chagas en Latinoamérica, la penicilliosis en Asia y la fistula rectovaginal asociada al VIH en África).

ANEXO B CRITERIOS PRESUNTIVOS Y DEFINITIVOS PARA RECONOCER LOS EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS AL VIH EN NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIH CONFIRMADA

El diagnóstico de la infección por el VIH se debe hacer siguiendo las recomendaciones de la sección IV.

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Estadio 1		
Asintomático	No se reportan síntomas relacionados con el VIH y no se observan signos en el examen clínico.	No se aplica
Linfadenopatía generalizada persistente	Adenomegalias persistentes, > 1 cm, en dos o más zonas no contiguas (excluyendo la región inguinal), sin causa conocida.	Diagnóstico clínico
Estadio 2		
Hepatoesplenomegalia idiopática persistente	Aumento del tamaño del hígado y del bazo sin causa conocida.	Diagnóstico clínico
Erupciones papulares pruriginosas	Lesiones papulares y vesiculares pruriginosas.	Diagnóstico clínico
Onicomycosis	Paroniquia micótica (lecho ungueal con signos de flogosis, doloroso) u onicolisis (separación indolora de la uña del lecho ungueal). La onicomycosis subungueal con decoloración blanca proximal es poco frecuente sin la presencia de inmunodeficiencia.	Diagnóstico clínico
Queilitis angular	Grietas o ulceraciones en labios ó en comisura labial (con despigmentación) que generalmente responden al tratamiento antifúngico pero que pueden reaparecer.	Diagnóstico clínico
Eritema gingival lineal (EGL)	Banda eritematosa que sigue el contorno del borde gingival libre; puede asociarse a hemorragia espontánea.	Diagnóstico clínico
Infección extensa por papilomavirus	Lesiones cutáneas verrugosas características: pequeñas protuberancias granuladas carnosas, frecuentemente ásperas y planas en planta de pies (verrugas plantares); localizadas en cara, afectan > 5% de la superficie corporal o desfiguran.	Diagnóstico clínico
Infección extensa por molusco contagioso	Lesiones cutáneas características: pequeñas protuberancias de color carne, perlas o rosadas, con forma de cúpula o umbilicadas, pueden estar inflamadas o enrojecidas; localizadas en cara, afectan > 5% de la superficie corporal o desfiguran. El molusco gigante puede indicar una inmunodeficiencia avanzada.	Diagnóstico clínico
Úlceras orales recurrentes (2 o más episodios en los últimos 6 meses)	Aftas típicamente dolorosas con un halo de inflamación y pseudomembranas amarillo-grisáceas	Diagnóstico clínico

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Hipertrofia parotídea idiopática	Agrandamiento bilateral asintomático que puede desaparecer y reaparecer espontáneamente, generalmente indoloro, sin causa conocida.	Diagnóstico clínico
Herpes zoster	Erupción cutánea dolorosa con vesículas distribuida por dermatomas; puede ser hemorrágica sobre fondo eritematoso y puede hacerse grande y confluyente. No cruza la línea media.	Diagnóstico clínico
Infección del tracto respiratorio superior recurrente (ITRS)	Evento actual + 1 o más episodios en los últimos 6 meses. Complejo sintomático: fiebre, dolor facial unilateral y rinoresaca (sinusitis); tímpano edematoso doloroso (otitis media); otorrea persistente o recurrente; odinofagia con tos productiva (bronquitis); odinofagia (faringitis); tos perruna pseudodiftérica (laringotraqueobronquitis).	Diagnóstico clínico
Estadío 3		
Desnutrición moderada idiopática	Pérdida de peso (peso bajo para la edad hasta -2 desviaciones estándar [DE]) que no se debe a una alimentación deficiente o inadecuada y/o a otras infecciones y que no responde apropiadamente al tratamiento estándar.	Documentación de la pérdida de peso de -2 DE, imposibilidad de ganar peso con tratamiento habitual, sin ninguna otra causa identificada durante la investigación.
Diarrea idiopática persistente	Diarrea (deposiciones blandas o acuosas, 3 o más veces por día) idiopática persistente (≥ 14 días) que no responde al tratamiento estándar.	Observación de las heces: consistencia disminuida. El cultivo y la microscopía no revelan patógenos.
Fiebre idiopática persistente (intermitente o constante, dura más de 1 mes)	Fiebre o sudores nocturnos durante más de 1 mes, intermitentes o constantes, sin respuesta a antibióticos o antipalúdicos. Ningún otro foco de enfermedad reportado o detectado durante el examen físico. En las zonas endémicas de malaria se debe descartar paludismo.	Fiebre documentada $> 37,5^{\circ}\text{C}$; con hemocultivo negativo, frotis negativo para paludismo y radiografía de tórax normal o sin cambios; sin ninguna otra causa.
Candidiasis oral persistente (a partir de las 6 semanas de vida)	Pequeñas placas blandas, blancas, cremosas, persistentes o recurrentes, pueden desprenderse al rasparlas (pseudomembranosas) ó manchas rojas en lengua, paladar o mucosa oral, generalmente dolorosas o molestas (forma eritematosa).	Diagnóstico clínico
Leucoplasia oral vellosa	Pequeñas placas lineales y finas en bordes laterales de lengua, generalmente bilaterales, no se desprenden al rasparlas.	Diagnóstico clínico
Tuberculosis ganglionar	Adenomegalias de tipo frío, indoloras, no agudas (localizadas en una región); puede haber fistulas de drenaje; responde al tratamiento de la TB estándar en 1 mes.	Histología o aspirado con aguja fina positivo para la tinción de Ziehl Nielsen. Cultivo.
Tuberculosis pulmonar (antecedente de contacto con un adulto con TB pulmonar con baciloscopia positiva)	Síntomas inespecíficos (tos crónica, fiebre, sudores nocturnos, anorexia y pérdida de peso). En los niños mayores también se puede observar tos productiva y hemoptisis.	Aislamiento de M. tuberculosis en el cultivo de esputo, con o sin radiografía de tórax anormal.
Neumonía bacteriana grave recurrente	Episodio actual + 1 o más en los últimos 6 meses. Tos, taquipnea, tiraje torácico, aleteo nasal, sibilancias y quejido espiratorio. Estertores crepitantes o consolidación en la auscultación. Responde a antibióticos.	Aislamiento de las bacterias en muestras clínicas apropiadas (esputo inducido, lavado broncoalveolar, aspirado pulmonar).

CRITERIOS PRESUNTIVOS Y DEFINITIVOS PARA RECONOCER LOS EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS AL VIH EN NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIH CONFIRMADA (CONTINUACIÓN)

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Gingivitis o estomatitis ulcerativa necrotizante aguda ó periodontitis ulcerativa necrotizante aguda	Dolor grave, papilas gingivales ulceradas, pérdida de dientes, hemorragia espontánea, mal olor, y pérdida rápida de tejido blandos y hueso.	Diagnóstico clínico
Neumonía intersticial linfoidea (NIL) sintomática	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Rx de tórax: infiltrados pulmonares intersticiales reticulonodulares bilaterales que se presentan durante más de 2 meses, sin respuesta al tratamiento con antibióticos y sin ningún otro agente patógeno responsable. Saturación de oxígeno persistentemente < 90%. Puede comenzar con cor pulmonale y puede haber fatiga que se incrementa con el esfuerzo. Características histológicas típicas.
Neuropatía crónica asociada al VIH (incluyendo las bronquiectasias)	Antecedente de tos productiva con abundante esputo purulento (únicamente bronquiectasias), halitosis, crepitantes o sibilancias en la auscultación, con o sin acropaquias.	Rx de tórax: puede mostrar una imagen en panal de abeja (quistes pequeños) ó zonas persistentes de opacificación y/o destrucción pulmonar generalizada con fibrosis y pérdida de volumen.
Anemia (menos de 8 g/dl), neutropenia (menos de 0,5 x 10 ⁹ /l) o trombocitopenia crónica (menos de 50 x 10 ⁹ /l) idiopáticas	Palidez cutáneo mucosa, astenia, taquicardia.	Prueba de laboratorio anormal que no se explica por otras afecciones distintas a la infección por el VIH ó que no responden al tratamiento habitual con antianémicos, antipalúdicos o antihelmínticos como se describe en la AIEPI.
Estadio 4		
Síndrome de consunción idiopático, retraso del crecimiento o desnutrición grave que no responden adecuadamente al tratamiento estándar	Pérdida de peso idiopática persistente (no se explica por alimentación pobre o inadecuada u otras infecciones) que no responde adecuadamente al tratamiento estándar en 2 semanas. Se caracteriza por desgaste grave y visible de los músculos, con o sin edema de pies, y peso x talla > -3 DE según definen las guías de la AIEPI de la OMS.	Pérdida de peso documentada > -3 DE con o sin edemas.
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Tos seca, dificultad respiratoria progresiva, cianosis, taquipnea, fiebre; tiraje torácico o estridor (Neumonía grave o muy grave según la AIEPI). Generalmente de aparición rápida, sobre todo en niños < 6 meses. Respuesta a TMP/SMX en dosis altas +/- prednisona.	Rx de tórax: infiltrados difusos perihiliares bilaterales característicos. Microscopía del esputo inducido o LBA o aspirado nasofaríngeo.

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Infección bacteriana grave recurrente (empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, meningitis), excluyendo la neumonía	Episodio actual + 1 o más en los últimos 6 meses. Fiebre acompañada por síntomas o signos específicos que localizan la infección. Responde a antibióticos.	Cultivo de la muestra clínica apropiada.
Infección crónica por virus del herpes simplex (orolabial o cutánea de más de 1 mes de duración ó visceral de cualquier duración)	Lesiones orolabiales, genitales o anorrectales dolorosas, graves y progresivas causadas por infección por virus del herpes simplex, durante más de 1 mes.	Cultivo y/o examen histológico
Candidiasis esofágica ó candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar	Dolor torácico y disfagia (dificultad para ingerir), odinofagia (dolor al ingerir sólidos y líquidos) o dolor retroesternal que empeora al tragar alimentos sólidos y líquidos. Responde al tratamiento específico. En los niños pequeños se la debe sospechar especialmente si se observa candidiasis oral y el paciente rechaza el alimento y/o presenta llanto o dificultad para alimentarse.	Apariencia macroscópica en la endoscopia; microscopía de una muestra de tejido; examen histológico.
Tuberculosis extrapulmonar diseminada	Enfermedad sistémica (con fiebre prolongada, sudores nocturnos, pérdida de peso). Características clínicas que varían según los órganos afectados (ej.: piuria estéril, pericarditis, ascitis, derrame pleural, meningitis, artritis, orquitis).	Microscopía positiva para BAAR ó cultivo de M Tuberculosis en sangre u otras muestras pertinentes (excepto el esputo o el LBA). Biopsia y examen histológico.
Sarcoma de Kaposi	Aparición característica en piel u orofaringe de placas persistentes, color rosado o violáceo, inicialmente planas, suelen convertirse en nódulos.	Apariencia macroscópica o examen histológico.
Infección por citomegalovirus (retinitis por CMV o infección por CMV que afecte a otro órgano y que se inicie después del período neonatal)	Retinitis: puede ser diagnosticada por clínicos experimentados. Lesiones oculares características en examen del fondo de ojo; manchas discretas de palidez retiniana con bordes marcados que se esparcen centrífugamente con frecuencia siguiendo los vasos sanguíneos y asociadas con vasculitis, hemorragia y necrosis retiniana.	Retina: diagnóstico clínico. En SNC: examen histológico ó presencia de CMV en el LCR diagnosticada por cultivo o determinación del ADN por PCR.
Toxoplasmosis del SNC (que se inicie después del período neonatal)	Fiebre, cefalea, signos neurológicos focales, convulsiones. Responde generalmente en 10 días al tratamiento específico.	Anticuerpos antitoxoplasma en suero positivos y masas intracraneales únicas o múltiples en la TC o la RMN (si se dispone de estas pruebas) que mejoran con el tratamiento.
Criptococosis extrapulmonar (incluyendo meningitis)	Meningitis con evolución generalmente subaguda; fiebre, cefalea intensa creciente, meningismo, confusión, cambios de comportamiento. Responde al tratamiento para criptococo.	Aislamiento de Cryptococcus neoformans de un sitio extrapulmonar ó resultado positivo en la prueba de antígenos para criptococos (AGCR) en LCR o sangre.

CRITERIOS PRESUNTIVOS Y DEFINITIVOS PARA RECONOCER LOS EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS AL VIH EN NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIH CONFIRMADA (CONTINUACIÓN)

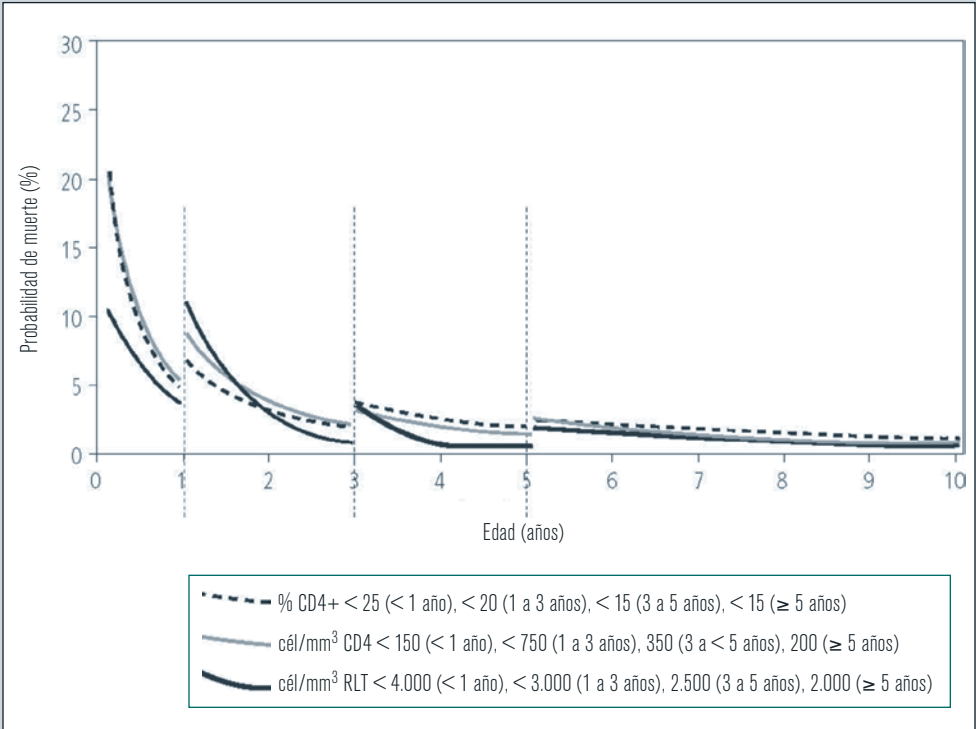
Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Encefalopatía por el VIH	1 o más de las siguientes situaciones clínicas que dure 2 meses o más (en ausencia de otras enfermedades): - incapacidad de alcanzar las pautas del desarrollo, pérdida de dichas pautas, pérdida de la capacidad intelectual ó - deterioro progresivo del crecimiento cerebral demostrado por el estancamiento del perímetro cefálico ó - déficit motor simétrico adquirido acompañado por 2 o más de las siguientes alteraciones: paresia, reflejos patológicos, ataxia, alteraciones de la marcha.	Neuroimágenes muestran atrofia y calcificación de los ganglios basales Se deben excluir otras causas.
Micosis diseminada (coccidioidomicosis, histoplasmosis, penicilliosis)	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Examen histológico: generalmente formación de granulomas. Aislamiento: detección de antígenos en el tejido afectado; microscopía o cultivo de la muestra clínica o hemocultivo.
Mycobacteriosis diseminada diferente de la TB	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Síntomas clínicos inespecíficos (pérdida de peso progresiva, fiebre, anemia, sudores nocturnos, fatiga o diarrea) + cultivo de micobacterias atípicas en heces, sangre, fluidos corporales u otros tejidos (excepto pulmón).
Criptosporidiasis crónica (con diarrea)	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Quistes identificados con la tinción de Ziehl Nielsen modificada.
Isosporiasis crónica	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Identificación de Isospora.
Linfoma no Hodgkin de linfocitos B ó cerebral	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Neuroimágenes con 1 lesión o más con efecto de masa. Examen histológico de la muestra pertinente.
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Trastorno neurológico progresivo + lesiones de la sustancia blanca en neuroimágenes ó resultado positivo en la PCR para Polyomavirus JC (JCV) en LCR.
Nefropatía sintomática asociada al VIH	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Biopsia renal
Miocardiopatía sintomática asociada al VIH	Sin diagnóstico clínico presuntivo.	Cardiomegalia + función ventricular izquierda deficiente confirmada por ecocardiografía.

ANEXO C CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LA INMUNODEFICIENCIA ASOCIADA AL VIH EN NIÑOS

Clasificación de la inmunodeficiencia asociada al VIH	Valores de CD4 relacionados con la edad			
	Menores de 12 meses (%)	12-36 meses (%)	36- 60 meses (%)	Mayores de 5 años (células/mm ³)
No significativa	> 35	> 30	> 25	> 500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-500
Avanzada	25-29	20-24	15-19	200-349
Grave	< 25	< 20	< 15	< 200 ó < 15%

Fuente: Basada en las consultas mundiales y regionales de la OMS y en datos de la referencia (39).

ANEXO D RIESGO DE MORTALIDAD A LOS 12 MESES PARA LOS UMBRALES DEL PORCENTAJE Y EL RECUENTO ABSOLUTO DE LINFOCITOS CD4 Y EL RECUENTO DE LINFOCITOS TOTALES EN FUNCIÓN DE LA EDAD



Nota: Los valores de CD4 se designan como porcentaje (%) de CD4+ y como recuento absoluto (células/mm³) de CD4 y los valores del RLT se designan como recuento absoluto (células/mm³).

Fuente: referencia (41).

ANEXO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR ARV Y DOSIS* DE LAS FORMULACIONES ARV DISPONIBLES PARA NIÑOS

Este anexo contiene información sobre los medicamentos ARV que tienen indicaciones pediátricas, formulaciones pediátricas o suficiente información para aportar orientación sobre las prescripciones y las dosis de los mismos. Se tienen en cuenta las situaciones que se encuentran con frecuencia en los entornos de recursos limitados incluyendo la posible ausencia de refrigeración y la ausencia de jarabes o formulaciones líquidas para los niños pequeños. A efectos de simplificar se proporcionan las dosis en intervalos basados en el peso de los niños. Si bien el peso y la talla pueden determinarse probablemente no sea práctico esperar que los proveedores de muchos entornos calculen el área de superficie corporal (ASC).

La principal fuente de información para la formulación de esta guía fue la información propia del producto farmacéutico original (etiqueta del producto) fabricado por la compañía original de cada medicamento. Esta información se complementó con datos de otras publicaciones autorizadas y con la consulta a expertos. Ya que la información sobre la dosificación de los medicamentos puede actualizarse se advierte a los proveedores que consideren las guías y los prospectos de los productos más recientes.

Existen ARV producidos por varias empresas por lo que tal vez las dosis farmacéuticas de los comprimidos, las cápsulas y las concentraciones de las formulaciones líquidas no concuerden con la información que aquí se brinda. Además, algunos productos son combinaciones de dosis fija que contienen cantidades de fármacos que son inapropiadas para niños pequeños. Los proveedores deben considerar la calidad de los diferentes productos ARV y deben consultar para su orientación el sitio web de la OMS <http://www.who.int/hiv/amds/selection/en/index.html>.

La OMS aplica un sistema de precalificación voluntaria que se estableció en el año 2001. Este servicio facilita el acceso a medicamentos que cumplen con normas unificadas de calidad, seguridad y eficacia para el tratamiento de la infección por el VIH, el Paludismo y la Tuberculosis. Se invita a los fabricantes que deseen incluir sus medicamentos en la lista de productos precalificados a presentar su solicitud (inclusive los productos genéricos). Cada fabricante debe aportar una amplia información sobre los productos que presenta para que equipos de evaluación capacitados puedan evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia. El fabricante también debe abrir sus centros de fabricación a un equipo de inspección que evaluará los procedimientos de trabajo en lo que respecta al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación de la OMS. Como alternativa se reconocen las ins-

*En función del peso

pecciones llevadas a cabo por órganos normativos estrictos y, entonces, en esos casos este trabajo no será repetido por la OMS. Continuamente se actualiza la lista de los productos precalificados por la OMS que se puede consultar en: <http://mednet3.who.int/prequal/>.

PARTE A. PRINCIPIOS GENERALES

Los detalles sobre cada medicamento se obtienen de los diversos fabricantes, de las guías de tratamiento de los Estados Unidos (<http://www.aidsinfo.nih.gov>) o de las guías de tratamiento europeas (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelin.pdf>). En el texto principal de este documento se indican los efectos secundarios más comunes y los más importantes de los ARV.

La guía para la dosificación de la OMS que aquí se presenta incluye cuadros basados en el peso (calculados mediante la estimación de la superficie corporal). Se proporciona la dosificación sugerida para rangos de un kilo de peso hasta 10-14 kg sabiendo que estos se pueden combinar o simplificar más. La dosis prevista para las tablas simplificadas de cada fármaco antirretroviral se muestra en la primera parte de la introducción del cuadro. Sin embargo, en algunos casos la dosificación en un rango de peso particular puede estar algo por encima o por debajo de la recomendada por el fabricante. Las decisiones sobre la dosificación se basaron en la información del fabricante, las diferentes formulaciones de fármacos ARV, los datos disponibles de los estudios clínicos y la consulta a expertos en farmacología pediátrica y, dadas las limitaciones impuestas por las formulaciones de medicamentos actualmente disponibles, fueron orientadas hacia lo que podría considerarse la dosis “óptima” para un determinado rango de peso. Se presenta la dosificación óptima de cada uno de los ARV y, siempre que sea posible, de las CDF sólidas. A medida que se disponga de más datos o nuevas formulaciones esto se examinará y actualizará regularmente.

Se recomienda que las comisiones asesoras sobre tratamiento y los grupos de expertos nacionales examinen y consideren estos principios y la información para la prescripción en relación a las políticas, prácticas y exigencias actuales de los registros farmacéuticos nacionales con miras a su idoneidad para la adaptación y la adopción en el ámbito nacional.

Estos son los principios que se siguieron para elaborar los cuadros simplificados de la OMS:

- Es preferible utilizar CDF de cualquier medicamento administrado.
- Debe disponerse de jeringas para administración oral u otros dispositivos estándares de diversos tamaños para facilitar la dosificación exacta de las formulaciones líquidas.

- Siempre que sea posible se deben evitar volúmenes grandes de formulaciones líquidas o de jarabe.
- En general los niños deben pasar a las formulaciones sólidas disponibles lo antes posible y ni bien las toleren.
- Si las formulaciones líquidas o el jarabe son difíciles de usar por razones de conservación, volúmenes requeridos, sabor poco agradable o la naturaleza de los excipientes se deben preferir las formulaciones sólidas.
- Si las formulaciones sólidas de los medicamentos de primera línea y de segunda línea desarrolladas para los niños no están disponibles, no son aceptables o no son apropiadas pueden utilizarse las formulaciones sólidas que se utilizan actualmente para los adultos.
- Muchos comprimidos, aunque no todos, pueden partirse por la mitad pero no se recomienda dividirlos en porciones menores por razones de seguridad. Los comprimidos ranurados se parten más fácilmente. Algunos comprimidos no pueden partirse y la OMS recomienda que, cuando sea posible, los comprimidos se corten en la farmacia dispensadora usando cuchillas apropiadas.
- Algunas CDF para adultos pueden dar lugar a subdosificación de alguno de sus componentes en los niños. Se evitará la subdosificación de las CDF, particularmente en los medicamentos que plantean el problema de la aparición rápida de resistencia (por ejemplo, los INN-TI). En la inducción de la NVP durante las dos primeras semanas de tratamiento no se deben utilizar combinaciones de dosis fija de tres fármacos sino que debe recetarse cada uno de los componentes del régimen por separado.
- Se debe evitar, siempre que sea posible, una dosificación diferente por la mañana y por la tarde. No obstante, a fin de que en todos los regímenes la frecuencia de administración no sea mayor de dos veces al día existen casos donde diferentes cantidades de las formas sólidas pueden ser administradas en la mañana y en la tarde.
- Las dosis en las tablas están presentadas según los rangos de peso, se acepta que ocurrirá alguna desviación de la dosificación proyectada.
- Se debe pesar a todos los niños en cada visita al consultorio y cambiar la dosis a medida que los niños crezcan o aumenten de peso.
- Cuando se abran las cápsulas o cuando se disuelvan o trituren los comprimidos y se agreguen a los alimentos o líquidos es importante que el paciente ingiera todo el volumen y la cantidad del vehículo para garantizar la administración de la dosis completa.

Las dosis basadas en el peso se determinaron usando los valores de la superficie corporal calculados a partir del peso para la talla media de las gráficas de crecimiento internacionales usando la siguiente fórmula:

$$\text{Área de Superficie corporal (ASC)} = \text{raíz cuadrada} [\text{peso (kg)} \times \text{talla (cm)}] / 3.600$$

PARTE B. FORMULACIONES Y DOSIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS

1. INTI

Lamivudina (3TC)
Formulaciones
Solución oral: 10 mg/ml
Comprimido: 150 mg
Edad (peso), dosis y frecuencia de administración
Dosis proyectada: 4 mg/kg/dosis, 2 veces al día (dosis máxima: 150 mg/dosis, 2 veces al día) Dosis en menores de 1 mes: 2 mg/kg/dosis, 2 veces al día Dosis en mayores de 1 mes: 4 mg/kg/dosis, 2 veces al día Dosis con peso mayor de 50 kg: 150 mg/dosis, 2 veces al día Nota: Todavía no se ha aprobado la dosificación una vez al día para los niños pero actualmente se dispone de datos farmacocinéticos alentadores (58).
Otras observaciones
Consideraciones generales: Bien tolerada Sin restricciones respecto a los alimentos También activa contra la hepatitis B
Solución oral: Conservar a temperatura ambiente (a 25 °C; no utilizar posterior al mes de su apertura)
Comprimidos: Almacenar a 25 °C (intervalo permitido: 15 °C a 30 °C) Pueden triturarse y puede mezclarse con un poco de agua o alimentos e ingerirse de inmediato
Datos farmacocinéticos: Disponible para todas las edades

3TC: Dosificación recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Forma farmacéutica	Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Dosis proyectada 4 mg/kg/dosis, 2 veces al día (dosis máxima 150 mg/dosis, 2 veces al día)	a.m.	p.m.
5	5,9	solución de 10 mg/ml	3 ml	3 ml
6	6,9	solución de 10 mg/ml	3 ml	3 ml
7	7,9	solución de 10 mg/ml	4 ml	4 ml
8	8,9	solución de 10 mg/ml	4 ml	4 ml
9	9,9	solución de 10 mg/ml	4 ml	4 ml
10	10,9	solución de 10 mg/ml	5 ml	5 ml
11	11,9	solución de 10 mg/ml	5 ml	5 ml
12	13,9	solución de 10 mg/ml ó comprimidos de 150 mg	6 ml 0,5	6 ml 0,5
14	16,9	comprimidos de 150 mg	0,5	0,5
17	19,9	comprimidos de 150 mg	0,5	0,5
20	24,9	comprimidos de 150 mg	1	0,5
25	29,9	comprimidos de 150 mg	1	1
30	34,9	comprimidos de 150 mg	1	1

Estavudina (d4T)

Formulaciones

Solución oral: 1 mg/ml

Cápsulas: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis proyectada: 1 mg/kg/dosis

Dosis con peso menor de 30 kg: 1 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Dosis con peso mayor de 30 kg: 30 mg/dosis, 2 veces al día

Adultos con peso mayor de 60 kg: actualmente se recomiendan 40 mg/dosis, 2 veces al día (el uso de una dosis de 30 mg lleva a retrasar o reducir la toxicidad, aunque se dispone de datos limitados sobre la eficacia).

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Bien tolerado

No usar d4T con AZT debido al efecto antagónico

Estavudina (d4T)

Solución oral:

Sabor agradable, bien tolerada.

Requiere refrigeración después de la reconstitución.

El polvo para la solución oral debe estar protegido de la humedad excesiva y debe conservarse en envases firmemente cerrados a 25 °C (intervalo permitido: 15 °C a 30 °C)

Después de la reconstitución requiere refrigeración y conservación en el envase original, no se utilizará posterior al mes de su reconstitución.

Agitar bien antes de usar.

Cápsulas:

Pueden abrirse y mezclarse con un poco de agua o alimentos (permanece estable en solución durante 24 horas si se mantiene refrigerada).

Datos farmacocinéticos:

Disponible para todas las edades

d4T: Dosificación recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Forma farmacéutica	Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Dosis proyectada 1mg/kg/dosis, 2 veces al día (dosis máxima 30 mg/dosis, 2 veces al día)	a.m.	p.m.
5	5,9	Jarabe de 1 mg/ml	6 ml	6 ml
6	6,9	Cápsulas de 20 mg ó Jarabe de 1 mg/ml	0,5 7 ml	0,5 7 ml
7	7,9	Cápsulas de 20 mg ó Jarabe de 1 mg/ml	0,5 8 ml	0,5 8 ml
8	8,9	Cápsulas de 20 mg ó Jarabe de 1 mg/ml	0,5 9 ml	0,5 9 ml
9	9,9	Cápsulas de 20 mg ó Jarabe de 1 mg/ml	0,5 10 ml	0,5 10 ml
10	10,9	Cápsulas de 15 mg	1	1
11	11,9	Cápsulas de 15 mg	1	1
12	13,9	Cápsulas de 15 mg	1	1
14	16,9	Cápsulas de 20 mg	1	1
17	19,9	Cápsulas de 20 mg	1	1
20	24,9	Cápsulas de 20 mg	1	1
25	29,9	Cápsulas de 30 mg	1	1
30	34,9	Cápsulas de 30 mg	1	1

Las cápsulas de 20 mg de d4T pueden disolverse en una cantidad medida de agua y la mitad de esta cantidad puede administrarse para proporcionar la dosis que se muestra en la tabla.

Zidovudina (AZT [o ZDV])
Formulaciones
Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas: 100 mg y 250 mg Comprimido: 300 mg
Edad (peso), dosis y frecuencia de administración
Dosis proyectada para los niños mayores de 6 semanas: Oral: 180-240 mg/m ² /dosis, 2 veces al día (dosis diaria total de 360-480 mg/m ²) Dosis máxima: 300 mg/dosis, 2 veces al día Dosis de adultos: 250-300 mg/dosis, 2 veces al día Dosis de PTMI (PTMI): Dosis proyectada en los niños: Vía oral: comenzar con 4 mg/kg cada 12 horas en las 12 horas posteriores al nacimiento y continuar según las recomendaciones nacionales hasta 1-6 semanas de edad. Vía intravenosa: 1,5 mg/kg en infusión durante 30 minutos cada 6 horas hasta que sea posible la administración por vía oral. Nota: En los niños con presunto compromiso del sistema nervioso una dosis de 240 mg/m ² /dosis 2 veces al día puede ser más beneficiosa.
Otras observaciones
Consideraciones generales: No usar d4T con AZT debido al efecto antagónico. Sin restricciones respecto a los alimentos. Usar con precaución en niños con anemia debida a una posible supresión de la médula ósea.
Jarabe (solución oral): Preferido en los niños con menos de 8 kg de peso dado que la dosificación exacta con las cápsulas no es práctica en los niños más pequeños. Es estable a temperatura ambiente pero debe conservarse en jarras de vidrio, es sensible a la luz.
Cápsulas: Pueden abrirse y disolverse en agua o en un poco de comida e ingerirse de inmediato Conservación entre 15 °C a 25 °C
Comprimidos: Conservación entre 15 °C a 25 °C Los comprimidos de 300 mg a menudo no están ranurados; pueden cortarse por la mitad con un corta-comprimidos en una farmacia. Los comprimidos pueden triturarse y mezclarse con un poco de agua o alimentos e ingerirse de inmediato.
Datos farmacocinéticos: Disponible para todas las edades

**AZT: Dosificación recomendada basada en rangos de peso;
Comprimidos, cápsulas y jarabe disponibles**

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada 180-240 mg/m ² /dosis, 2 veces al día	(ml, cápsulas, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
5	5,9	jarabe de 10 mg/ml	6 ml	6 ml
6	6,9	jarabe de 10 mg/ml	7 ml	7 ml
7	7,9	jarabe de 10 mg/ml	8 ml	8 ml
8	8,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	9 ml 1	9 ml 1
9	9,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	10 ml 1	10 ml 1
10	10,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	10 ml 1	10 ml 1
11	11,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	10 ml 1	10 ml 1
12	13,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	11 ml 1	11 ml 1
14	16,9	cápsulas de 100 mg ó comprimidos de 300 mg	2 0,5	1 0,5
17	19,9	cápsulas de 100 mg ó comprimidos de 300 mg	2 0,5	1 0,5
20	24,9	cápsulas de 100 mg ó comprimidos de 300 mg	2 0,5	2 0,5
25	29,9	cápsulas de 100 mg ó comprimidos de 300 mg	2 1	2 0,5
30	34,9	cápsulas de 100 mg ó comprimidos de 300 mg	3 1	3 1

**AZT: Dosificación recomendada basada en rangos de peso;
Cápsulas de 100 mg y jarabe disponibles**

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada 180-240 mg/ m ² /dosis, 2 veces al día	Dosis (ml, cápsulas)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
5	5,9	jarabe de 10 mg/ml	6 ml	6 ml
6	6,9	jarabe de 10 mg/ml	7 ml	7 ml
7	7,9	jarabe de 10 mg/ml	8 ml	8 ml
8	8,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	9 ml 1	9 ml 1
9	9,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	10 ml 1	10 ml 1
10	10,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	10 ml 1	10 ml 1
11	11,9	jarabe de 10 mg/ml ó cápsulas de 100 mg	10 ml 1	10 ml 1
12	13,9	cápsulas de 100 mg	1	1
14	16,9	cápsulas de 100 mg	2	1
17	19,9	cápsulas de 100 mg	2	1
20	24,9	cápsulas de 100 mg	2	2
25	29,9	cápsulas de 100 mg	2	2
30	34,9	cápsulas de 100 mg	3	3

**AZT: Dosificación recomendada basada en rangos de peso;
Comprimidos de 300 mg y jarabe disponibles**

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada 180-240 mg/m ² /dosis, dos veces al día	Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
5	5,9	jarabe de 10 mg/ml	6 ml	6 ml
6	6,9	jarabe de 10 mg/ml	7 ml	7 ml
7	7,9	jarabe de 10 mg/ml	8 ml	8 ml
8	8,9	jarabe de 10 mg/ml	9 ml	9 ml
9	9,9	jarabe de 10 mg/ml	10 ml	10 ml
10	10,9	jarabe de 10 mg/ml	10 ml	10 ml
11	11,9	jarabe de 10 mg/ml	10 ml	10 ml
12	13,9	jarabe de 10 mg/ml	11 ml	11 ml

**AZT: Dosificación recomendada basada en rangos de peso;
Comprimidos de 300 mg y jarabe disponibles**

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada 180-240 mg/m ² /dosis, dos veces al día	Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
14	16,9	comprimidos de 300 mg	0,5	0,5
17	19,9	comprimidos de 300 mg	0,5	0,5
20	24,9	comprimidos de 300 mg	0,5	0,5
25	29,9	comprimidos de 300 mg	1	0,5
30	34,9	comprimidos de 300 mg	1	1

Abacavir (ABC)

Formulaciones

Solución oral: 20 mg/ml
Comprimidos: 300 mg

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis proyectada en menores de 16 años o con un peso menor de 37,5 kg:

8 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Dosis máxima para mayores de 16 años o con un peso mayor o igual a 37,5 kg:

300 mg/dosis, 2 veces al día

Nota: Todavía no se ha aprobado la dosificación una vez al día para los niños pero actualmente se dispone de datos farmacocinéticos alentadores (175).

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Se debe advertir a los padres acerca de la posible reacción de hipersensibilidad.

Se suspenderá permanentemente la administración de ABC si se produjera una reacción de hipersensibilidad.

Sin restricciones respecto a los alimentos.

Comprimidos:

Pueden triturarse y puede mezclarse con un poco de agua o alimentos e ingerirse de inmediato.

Conservar a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C).

Solución oral:

Conservar a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C); puede refrigerarse.

Datos farmacocinéticos:

Disponible para niños mayores de 3 meses (véase observación previamente)

ABC: Dosificación recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada Menores de 16 años o menos de 37,5 kg: 8 mg/kg/dosis, 2 veces al día Dosis máxima Mayores de 16 años o con un peso mayor o igual a 37,5 kg: 300 mg/dosis, 2 veces al día	Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
5	5,9	jarabe de 20 mg/ml	2 ml	2 ml
6	6,9	jarabe de 20 mg/ml	3 ml	3 ml
7	7,9	jarabe de 20 mg/ml	4 ml	4 ml
8	8,9	jarabe de 20 mg/ml	4 ml	4 ml
9	9,9	jarabe de 20 mg/ml	4 ml	4 ml
10	10,9	jarabe de 20 mg/ml	5 ml	5 ml
11	11,9	jarabe de 20 mg/ml ó comprimidos de 300 mg	5 ml 0,5	5 ml 0,5
12	13,9	jarabe de 20 mg/ml ó comprimido de 300 mg	6 ml 0,5	6 ml 0,5
14	16,9	comprimidos de 300 mg	0,5	0,5
17	19,9	comprimidos de 300 mg	0,5	0,5
20	24,9	comprimidos de 300 mg	1	0,5
25	29,9	comprimidos de 300 mg	1	1
30	34,9	comprimidos de 300 mg	1	1

Didanosina (ddl [dideoxinosina])

Formulaciones

Solución oral (polvo pediátrico para reconstituir con agua): 10 mg/ml (en muchos países debe reconstituirse con antiácido adicional).

Comprimidos masticables: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Cápsulas con gránulos con cubierta entérica: 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg (diseñadas para la administración 1 vez al día, se prefieren pero aún no están ampliamente disponibles).

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis en niños menores de 3 meses: 50 mg/m²/dosis, 2 veces al día

Dosis en niños de 3 meses a 13 años: 90-120 mg/m²/dosis, 2 veces al día

Dosis máxima, en mayores de 13 años o con peso mayor de 60 kg: 200 mg/dosis, 2 veces al día ó 400 mg, 1 vez al día

La dosificación 1 vez al día para los comprimidos masticables se ha autorizado en el Reino Unido para los niños mayores de 6 años.

Otras observaciones

Consideraciones generales:

La didanosina se degrada rápidamente a menos que se administre como formulación entérica o combinada con tampones o antiácidos. En los niños este efecto quizás sea menos marcado y posiblemente no haya que administrarla con el estómago vacío.

Suspensión oral:

No es fácil de usar y se evitará si fuera posible.

Debe mantenerse refrigerada; es estable durante 30 días.

Agitar bien antes de usar.

Comprimidos:

Deben usarse al menos 2 comprimidos de la dosis farmacéutica apropiada en un momento dado para una amortiguación adecuada (por ejemplo, si la dosis del niño es de 50 mg entonces administrar 2 comprimidos de 25 mg en reemplazo de 1 comprimido de 50 mg).

Los comprimidos de didanosina deben masticarse, triturarse o disolverse en agua o jugo no concentrado antes de ingerirlos.

No se deben tragar enteros.

Cápsulas con gránulos con cubierta entérica:

Pueden abrirse y esparcirse en una pequeña cantidad de comida.

Datos farmacocinéticos:

Están disponibles para todas las edades

Didanosina: Dosificación recomendada basada en rangos de peso Cápsulas con cubierta entérica (CE) 1 vez al día

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada Dosis máxima: Mayores de 13 años o con peso mayor de 60 kg: 400 mg, 1 vez al día	Dosis (cápsulas)
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m. ó p.m.
10	10,9	cápsula con CE de 125 mg	1
11	11,9	cápsula con CE de 125 mg	1
12	13,9	cápsula con CE de 125 mg	1
14	16,9	cápsula con CE de 200 mg	1
17	19,9	cápsula con CE de 200 mg	1
20	24,9	cápsula con CE de 250 mg	1
25	29,9	cápsula con CE de 250 mg	1
30	34,9	cápsula con CE de 250 mg	1

Didanosina: Dosificación recomendada 2 veces al día basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosificación proyectada: menores de 3 meses: 50 mg/m ² /dosis, 2 veces al día; 3 meses a 13 años: 90-120 mg/m ² /dosis, 2 veces al día Dosis máxima: mayores de 13 años o con peso mayor de 60 kg: 200 mg/dosis, 2 veces al día ó 400 mg, 1 vez al día	Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
5	5,9	suspensión de 10 mg/ml, ó comprimido masticable de 25 mg	4 ml 2	4 ml 2
6	6,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	5 ml 2	5 ml 2
7	7,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	6 ml 2	6 ml 2
8	8,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	6 ml 2	6 ml 2
9	9,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	6 ml 2	6 ml 2
10	10,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	6 ml 3	6 ml 2
11	11,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	7 ml 3	7 ml 3
12	13,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	7 ml 3	7 ml 3
14	16,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	8 ml 4	8 ml 3
17	19,9	suspensión de 10 mg/ml ó comprimido masticable de 25 mg	9 ml 4	9 ml 4
20	24,9	comprimido masticable de 25 mg	5	5
25	29,9	comprimido masticable de 25 mg	5	5
30	34,9	comprimido masticable de 25 mg	5	5

Nota: Los comprimidos masticables de 25 mg pueden sustituirse por otras formas farmacéuticas hasta alcanzar la cantidad en miligramos requerida pero en cada dosis administrada de la mañana y de la tarde siempre se deben incluir al menos dos comprimidos.

2. INNTI

A. Efavirenz (EFV)

Datos clínicos disponibles solamente en niños mayores de 3 años y con un peso mayor de 10 Kg.

Formulaciones

Jarabe: 30 mg/ml

(Nota: el jarabe tiene biodisponibilidad inferior y se sugiere una razón de 1,3 del jarabe respecto a la forma farmacéutica sólida para lograr una dosis equivalente).

Cápsulas: 50 mg, 100 mg, 200 mg

Comprimidos: 600 mg

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosificación proyectada: 19,5 mg/kg/día (jarabe) o 15 mg/kg/día (cápsula/comprimido)

Peso mayor de 40 kg: 600 mg, 1 vez al día

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Conservar a 25 °C (intervalo permitido: 15 °C a 30 °C).

Datos insuficientes sobre la dosificación para los niños menores de 3 años.

El EFV puede administrarse con alimentos pero si se ingiere con los alimentos (especialmente si tienen gran contenido en grasa) la absorción aumenta en aproximadamente 50%.

El EFV se tolera mejor si se ingiere previo a dormir (para reducir los efectos colaterales del SNC), especialmente durante las dos primeras semanas.

Cápsulas:

Pueden abrirse y mezclarse con un poco de líquido o alimento.

Tienen sabor muy picante pero pueden mezclarse con alimentos dulces para enmascarar el sabor.

Datos farmacocinéticos:

Disponible para niños mayores de 3 años.

Datos insuficientes sobre la dosificación en los niños menores de 3 años.

B. EFV: Dosificación recomendada 1 vez al día basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada 15 mg/kg/día	Dosis única diaria en niños mayores de 3 años
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica (Cápsulas: 50 mg, 100 mg, 200 mg. Comprimidos: 600 mg)	Dosis
10	10,9	cápsula	200 mg
11	11,9	cápsula	200 mg
12	13,9	cápsula	200 mg
14	16,9	cápsula	200 mg + 50 mg
17	19,9	cápsula	200 mg + 50 mg
20	24,9	cápsula	200 mg + 100 mg
25	29,9	cápsula	200 mg + 100 mg + 50 mg
30	34,9	cápsula	400 mg
35	39,9	cápsula	400 mg
>40		comprimido	600 mg

Nevirapina (NVP)

Formulaciones

Suspensión oral: 10 mg/ml
Comprimidos: 200 mg

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis proyectada para el mantenimiento: 160-200 mg/m² (dosis máxima: 200 mg, 2 veces al día)

Consideraciones especiales en la dosificación:

Dosis de inducción: 1 vez al día durante los primeros 14 días, es generalmente la mitad de la dosis diaria de mantenimiento administrada 1 vez al día (excepto cuando la dosis de mantenimiento es dividida en forma desigual entre la mañana y la tarde).

Dosis de mantenimiento: la dosis proyectada es de 160-200 mg/m²/dosis, 2 veces al día, utilizar la dosis más alta en edades más tempranas.

En los niños de 14-24,9 kg la dosis sugerida es 1 comprimido por la mañana y ½ comprimido por la tarde. Debido a la prolongada vida media de la NVP la fluctuación en la exposición al medicamento asociada a este régimen de dosificación es aceptable.

Si se produce una erupción cutánea leve durante los primeros 14 días de dosificación de inducción se debe continuar administrando 1 vez al día y subir la dosis solo después que la erupción haya remitido y la dosis sea bien tolerada. Si se produce una erupción cutánea grave (en particular si se acompaña de fiebre, ampollas o ulceraciones mucosas) se suspenderá el medicamento.

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Se debe advertir a los padres acerca de la posibilidad de una erupción cutánea grave, potencialmente fatal, durante el período de inducción de 14 días. La dosis de inducción 1 vez al día se usa para reducir la frecuencia de erupciones cutáneas.

Se suspenderá permanentemente y no se reanudará la administración de NVP en los niños que presenten erupciones cutáneas graves.

Interacciones medicamentosas:

Evitar la NVP si se administra concomitantemente rifampicina (véase la sección XVII).

Sin restricciones respecto a los alimentos.

Conservar a 25 °C (intervalo permitido de 15 °C a 30 °C).

Suspensión oral:

Agitar bien antes de usar.

Comprimidos:

Son ranurados y pueden dividirse en dos partes iguales para dar una dosis de 100 mg; pueden triturarse y mezclarse con un poco de agua o alimento e ingerirse de inmediato.

Datos farmacocinéticos:

Disponible para todas las edades.

NVP: Dosificación de inducción recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada La mitad de la dosificación de mantenimiento diaria (160-200 mg/m ² /dosis; dosis máxima 200 mg)	Dosis (ml, comprimidos)
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	1 vez al día
5	5,9	Jarabe de 10 mg/ml	6 ml
6	6,9	Jarabe de 10 mg/ml	7 ml
7	7,9	Jarabe de 10 mg/ml	8 ml
8	8,9	Jarabe de 10 mg/ml	9 ml
9	9,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	9 ml 0,5
10	10,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	10 ml 0,5
11	11,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	10 0,5
12	13,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	11 0,5
14	16,9	Comprimidos de 200 mg	0,5
17	19,9	Comprimidos de 200 mg	1
20	24,9	Comprimidos de 200 mg	1
25	29,9	Comprimidos de 200 mg	1
30	34,9	Comprimidos de 200 mg	1

NVP: Dosificación de mantenimiento recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada 160-200 mg/m ² /dosis (dosis máxima 200 mg/dosis, 2 veces al día)	Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
5	5,9	Jarabe de 10 mg/ml	6 ml	6 ml
6	6,9	Jarabe de 10 mg/ml	7 ml	7 ml
7	7,9	Jarabe de 10 mg/ml	8 ml	8 ml
8	8,9	Jarabe de 10 mg/ml	9 ml	9 ml
9	9,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	9 ml 0,5	9 ml 0,5
10	10,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	10 ml 0,5	10 ml 0,5
11	11,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	10 ml 0,5	10 ml 0,5
12	13,9	Jarabe de 10 mg/ml ó Comprimidos de 200 mg	11 ml 0,5	11 ml 0,5
14	16,9	Comprimidos de 200 mg	1	0,5
17	19,9	Comprimidos de 200 mg	1	0,5
20	24,9	Comprimidos de 200 mg	1	0,5
25	29,9	Comprimidos de 200 mg	1	1
30	34,9	Comprimidos de 200 mg	1	1

3. Inhibidores de la proteasa

Saquinavir (SQV)
Formulaciones
Cápsulas: Cápsulas de gelatina dura de 200 mg Comprimidos: 500 mg
Edad (peso), dosis y frecuencia de administración
Los estudios de las cápsulas de gelatina dura (CGD) han reportado su uso con una dosis de 33 mg/kg 3 veces al día.
Otras observaciones
Consideraciones generales: No debe tomarse como único inhibidor de la proteasa. Debe ingerirse con alimentos ya que mejora la absorción; se sugiere tomarlo en las dos horas siguientes a una comida.
Conservación: Las cápsulas de gelatina dura no necesitan refrigeración.
Datos farmacocinéticos: Todavía no se han confirmado adecuadamente la seguridad y la eficacia en los niños más pequeños. No está autorizado su uso en niños menores de 16 años o que pesen menos de 25 kg.

Nelfinavir (NFV)
Formulaciones
Polvo para suspensión oral: 50 mg por cucharadita de 1,25 ml (200 mg por cucharadita de 5 ml) Comprimidos: 250 mg, 625 mg
Edad (peso), dosis y frecuencia de administración
Peso menor de 10 kg: ~75 mg/kg/dosis, 2 veces al día Peso entre 10 kg y 19,9 kg: ~60 mg/kg/dosis, 2 veces al día Peso mayor de 20 kg: dosis máxima recomendada 1.250 mg/dosis, 2 veces al día
Otras observaciones
Consideraciones generales: El polvo y los comprimidos pueden conservarse a temperatura ambiente. Debe ingerirse con alimentos para mejorar la absorción. Interacciones medicamentosas (menos que los IP que contienen RTV). Si puede administrarse la dosis apropiada se prefiere el uso de los comprimidos triturados (incluso en niños) debido a las dificultades con la formulación en polvo.
Comprimidos: Pueden cortarse por la mitad, triturarse y disolverse en agua o en una cantidad pequeña de alimento e ingerirse de inmediato.
Datos farmacocinéticos: Disponible para todas las edades. Hay una gran variabilidad farmacocinética en los niños, se precisan dosis muy altas en los niños menores de 1 año.

NFV: Dosificación recomendada basada en rangos de peso				
Rango de peso (kg)		Dosis proyectada Peso menor de 10 kg: ~75 mg/kg/ dosis, 2 veces al día. Peso entre 10 kg y 19,9 kg: ~60 mg/kg/dosis, 2 veces al día. Peso mayor de 20 kg: dosis máxima 1.250 mg, 2 veces al día.	Dosis (ml, cápsulas)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica	a.m.	p.m.
5	5,9	comprimidos de 250 mg	2	2
6	6,9	comprimidos de 250 mg	2	2
7	7,9	comprimidos de 250 mg	3	2
8	8,9	comprimidos de 250 mg	3	3
9	9,9	comprimidos de 250 mg	3	3
10	10,9	comprimidos de 250 mg	3	3
11	11,9	comprimidos de 250 mg	3	3
12	13,9	comprimidos de 250 mg	4	4
14	16,9	comprimidos de 250 mg	4	4
17	19,9	comprimidos de 250 mg	5	5
		ó comprimidos de 625 mg	2	2
20	24,9	comprimidos de 250 mg	5	5
		ó comprimidos de 625 mg	2	2
25	29,9	comprimidos de 250 mg	5	5
		ó comprimidos de 625 mg	2	2
30	34,9	comprimidos de 250 mg	5	5
		ó comprimidos de 625 mg	2	2
35	39,9	comprimidos de 250 mg	5	5
		ó comprimidos de 625 mg	2	2

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) [coformulación]

Formulaciones

Solución oral: 80 mg/ml de LPV + 20 mg/ml de RTV

Cápsulas: 133,3 mg de LPV + 33,3 mg de RTV

Comprimidos: 200 mg de LPV + 50 mg de RTV

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis proyectadas de LPV:

Peso entre 5 y 7,9 kg: 16 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Peso entre 8 y 9,9 kg: 14 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Peso entre 10 y 13,9 kg: 12 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Peso entre 14 y 39,9 kg: 10 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Dosis proyectadas de RTV:

Peso entre 7 y 15 kg: 3 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Peso entre 15 y 40 kg: 2,5 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Dosis máxima: 400 mg de LPV + 100 mg de RTV, 2 veces al día

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Debe ingerirse con alimentos.

Preferentemente, la solución oral y las cápsulas deben refrigerarse; sin embargo, pueden conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C durante dos meses; con temperatura mayor a 25 °C el medicamento se degrada más rápidamente.

Existen muchas interacciones medicamentosas porque el RTV inhibe el citocromo P450.

Soluciones orales:

Volumen escaso.

Sabor amargo.

Cápsulas:

Grandes.

No deben aplastarse ni abrirse; deben ingerirse enteras.

Comprimidos:

Sin restricciones respecto a los alimentos, aunque la biodisponibilidad aumenta cuando se administra con los mismos.

No pueden dividirse.

Datos farmacocinéticos:

Disponible para niños mayores de 6 meses.

LPV/r: Dosificación recomendada basada en rangos de peso.

Rango de peso (kg)		Dosificación proyectada Consúltense el cuadro correspondiente a las dosis proyectadas de LPV/r		Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica		a.m.	p.m.
5	5,9		80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución	1 ml	1 ml
6	6,9		80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución	1,5 ml	1,5 ml
7	7,9	ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT por cápsula	1,5 ml 1	1,5 ml 1
8	8,9	ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución de 133 mg LOP /33 mg de RIT por cápsula	2 ml 1	2 ml 1
9	9,9	ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT por cápsula	2 ml 1	2 ml 1
10	10,9	ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT por cápsula	2 ml 1	2 ml 1
11	11,9	ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT por cápsula	2 ml 1	2 ml 1
12	13,9	ó ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT cápsula 200 mg de LOP y 50 mg de RIT por comprimido	2 ml 2 1	2 ml 1 1
14	16,9	ó ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT por cápsula 200 mg de LOP y 50 mg de RIT por comprimido	2 ml 2 1	2 ml 1 1
17	19,9	ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT por cápsula 200 mg de LOP y 50 mg de RIT por comprimido	2,5 ml 2 1	2,5 ml 1 1
20	24,9	ó ó	80 mg de LOP y 20 mg de RIT por ml/solución 133 mg de LOP y 33 mg de RIT por cápsula 200 mg de LOP y 50 mg de RIT por comprimido	3 ml 2 1	3 ml 2 1

Rango de peso (kg)		Dosificación proyectada Consúltense el cuadro correspondiente a las dosis proyectadas de LPV/r		Dosis (ml, comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica		a.m.	p.m.
25	29.9	80 mg de LPV y 20 mg de RTV por	ml de solución	3,5 ml	3,5 ml
		ó 133 mg de LPV y 33 mg de RTV por	cápsula	2	2
		ó 200 mg de LPV y 50 mg de RTV por	comprimido	2	1
30	34.9	80 mg de LPV y 20 mg de RTV por	ml de solución	4 ml	4 ml
		ó 133 mg de LPV y 33 mg de RTV por	cápsula	3	3
		ó 200 mg de LPV y 50 mg de RTV por	comprimido	2	2
35	39.9	80 mg de LPV y 20 mg de RTV por	ml de solución	5 ml	5 ml
		ó 133 mg de LPV y 33 mg de RTV por	cápsula	3	3
		ó 200 mg de LPV y 50 mg de RTV por	comprimido	2	2

Ritonavir (RTV)

Formulaciones

Cápsulas de gelatina blandas: 100 mg
 Líquido: 600 mg de RTV por 7,5 ml (80 mg/ml)
 Coformulado con LPV

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis terapéutica proyectada:
 Menores de 2 años: no establecida
 Entre 2 y 16 años: 400 mg/m², 2 veces al día (dosis máxima 600 mg, 2 veces al día).
 Comenzar con 250 mg/m² y aumentar cada 2-3 días 50 mg/m² dos veces al día para reducir los efectos colaterales.
 Como refuerzo del LPV:
 Dosis proyectadas de RTV:
 Peso entre 7 y 15 kg: 3 mg/kg, 2 veces al día
 Peso entre 15 y 40 kg: 2,5 mg/kg, 2 veces al día

Otras observaciones

Consideraciones generales:

El perfil de eventos adversos observados en los ensayos clínicos y la farmacovigilancia son similares a los de los adultos.
 La formulación líquida debe mantenerse entre 20 °C y 25 °C y en el envase original.
 La formulación líquida tiene sabor desagradable y el excipiente contiene alcohol al 43% por lo que se recomienda a la industria farmacéutica desarrollar un producto con mejor sabor y con un mayor tiempo de vencimiento.
 Las cápsulas de gelatina blandas contienen excipiente de alcohol al 12%.
 Debe ingerirse con alimentos.
 La formulación líquida puede tomarse sola o mezclada con leche o alimentos sólidos pero no debe mezclarse con otros líquidos (incluso agua).
 Presenta múltiples interacciones medicamentosas porque el RTV inhibe el citocromo P450.

Datos farmacocinéticos:

Disponible para niños

4. Combinaciones medicamentosas de dosis fija

La OMS promueve el uso de combinaciones de dosis fija cuando se dispone de formulaciones de calidad asegurada y de bioequivalencia comprobada que ofrezcan ventajas operativas. No todas las combinaciones de dosis fija de este cuadro han sido evaluadas para la precalificación por parte de la OMS.

Se necesitan con urgencia combinaciones de dosis fija de medicamentos ARV de primera línea estándar que sean apropiadas para los niños a fin de facilitar el tratamiento de la infección por el VIH en esta población. Se pueden consultar más detalles y una lista actual de los medicamentos precalificados en: <http://mednet3.who.int/prequal/>

Se necesitan con urgencia combinaciones de dosis fija de regímenes de primera y segunda línea estándares para tratar a los niños que pesen menos de 10-14 kg.

A. Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC)
Formulaciones
Solución oral: no disponible Comprimidos: AZT (300 mg) + 3TC (150 mg)
Edad (peso), dosis y frecuencia de administración
Dosis proyectada. AZT: 180-240 mg/m ² /dosis, 2 veces al día 3TC: 4 mg/kg/dosis, 2 veces al día Dosis máxima: 1 comprimido/dosis, 2 veces al día
Otras observaciones
Consideraciones generales: Véanse las observaciones correspondientes a cada uno de los fármacos.
Comprimidos: Conservar a temperatura entre 2 °C y 30 °C Sin restricciones respecto a los alimentos. Pueden triturarse y mezclarse con un poco de agua o alimento e ingerirse de inmediato.
Datos farmacocinéticos: Disponible para adolescentes y adultos.

B. AZT + 3TC: Dosificación recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosis proyectada para cada componente		Dosis (comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica Comprimidos de 300 mg AZT / 150 mg 3TC		a.m.	p.m.
14	16,9	300/150	comprimido	0,5	0,5
17	19,9	300/150	comprimido	0,5	0,5
20	24,9	300/150	comprimido	1	0,5
25	29,9	300/150	comprimido	1	0,5
30	34,9	300/150	comprimido	1	1

A. Estavudina (d4T) + Lamivudina (3TC)

Formulaciones

Solución oral: d4T 10 mg + 3TC 40 mg/5 ml

Comprimidos: d4T (30 mg) + 3TC (150 mg) ó d4T (40 mg) + 3TC (150 mg)

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis proyectada:

d4T: 1mg/kg/dosis, 2 veces al día

3TC: 4 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Dosis máxima: 1 comprimido/dosis, 2 veces al día

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Véanse las observaciones correspondientes a cada uno de los componentes del medicamento (sección 1 del anexo E, INTI).

Comprimidos:

Preferentemente no deben partirse (excepto que sean ranurados).

Datos farmacocinéticos:

Disponible para adolescentes y adultos.

B. d4T + 3TC: Dosificación recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosificación proyectada de cada componente	Dosis (comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Formulación d4T 30 mg / 3TC 150 mg	a.m.	p.m.
10	10,9	comprimidos de 30/150 mg	0,5	0,5
11	11,9	comprimidos de 30/150 mg	0,5	0,5
12	13,9	comprimidos de 30/150 mg	0,5	0,5
14	16,9	comprimidos de 30/150 mg	1	0,5
17	19,9	comprimidos de 30/150 mg	1	0,5
20	24,9	comprimidos de 30/150 mg	1	0,5
25	29,9	comprimidos de 30/150 mg	1	1
30	34,9	comprimidos de 30/150 mg	1	1

A. Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Abacavir (ABC)**Formulaciones**

Solución oral: no disponible

Comprimidos: AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (300 mg)

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis proyectada:

AZT: 180-240 mg/m²/dosis, 2 veces al día

3TC: 4 mg/kg/dosis, 2 veces al día

ABC: 8 mg/kg/dosis, 2 veces al día

Dosis máxima: 1 comprimido/dosis, 2 veces al día

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Véase las observaciones correspondientes a cada uno de los componentes del medicamento.

Se debe advertir a los padres acerca de la posible reacción de hipersensibilidad.

Se suspenderá permanentemente el ABC si se produjera una reacción de hipersensibilidad.

Datos farmacocinéticos:

Disponible solo para adultos y adolescentes.

B. AZT + 3TC + ABC: Dosificación recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Dosificación proyectada para cada componente	Dosis (comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	Forma farmacéutica AZT 300 mg / 3TC 150 mg / ABC 300 mg	a.m.	p.m.
14	16,9	comprimidos de 300/150/300 mg	0,5	0,5
17	19,9	comprimidos de 300/150/300 mg	0,5	0,5
20	24,9	comprimidos de 300/150/300 mg	1	0,5
25	29,9	comprimidos de 300/150/300 mg	1	0,5
30	34,9	comprimidos de 300/150/300 mg	1	1

A. Estavudina (d4T) + Lamivudina (3TC) + Nevirapina (NVP)

Formulaciones

Comprimidos: d4T (30 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg) ó
d4T (40 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)

Edad (peso), dosis y frecuencia de administración

Dosis máxima: un comprimido con 30 mg de d4T, 2 veces al día

Otras observaciones

Consideraciones generales:

Contiene una dosis fija de NVP, entonces no puede usarse para la inducción ya que es necesario un aumento de la dosis de la misma (véanse las recomendaciones de dosificación de la NVP).

Véanse las observaciones de cada componente del medicamento.

Comprimidos:

Preferentemente no deben partirse (excepto que sean ranurados).

Datos farmacocinéticos:

Disponible para adultos y adolescentes.

Datos limitados sobre el uso de combinaciones de dosis fija en los niños.

B. D4T + 3TC + NVP: Dosificación recomendada basada en rangos de peso

Rango de peso (kg)		Forma farmacéutica d4T 30 mg / NVP 200 mg / 3TC 150 mg Dosificación proyectada para cada uno de los componentes por separado (comprimidos)	
Límite inferior	Límite superior	a.m.	p.m.
10	10,9	0,5	0,5
11	11,9	0,5	0,5
12	13,9	0,5	0,5
14	16,9	1	0,5
17	19,9	1	0,5
20	24,9	1	0,5
25	29,9	1	1
30	34,9	1	1

ANEXO F EFECTOS SECUNDARIOS GRAVES (TOXICIDAD), AGUDOS Y CRÓNICOS, CAUSADOS POR EL TARV QUE POSIBLEMENTE EXIGEN LA MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO. PRESENTACIÓN CLÍNICA, ALTERACIONES DE LABORATORIO Y CONSECUENCIAS SOBRE EL MANEJO DEL TARV.

(Se deben descartar todas las causas alternativas que puedan justificar los eventos adversos antes de concluir que los mismos son efectos secundarios de la droga antirretroviral. Este cuadro describe el manejo del régimen terapéutico con ARV ante la presencia de un efecto adverso pero no indica el manejo clínico detallado de estos últimos.)

Posibles manifestaciones clínicas (TARV que con mayor frecuencia se asocia a los efectos secundarios)	Posibles alteraciones de laboratorio ^a	Consecuencias sobre el manejo del TARV
Reacciones adversas graves de manifestación aguda		
Hepatitis sintomática aguda (los INNTI (particularmente NVP, raramente EFV), los INTI o los IP)		
Ictericia Hepatomegalia Síntomas digestivos Fatiga, anorexia Puede tener un componente de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, signos sistémicos), suele ocurrir a las 6-8 semanas Puede estar acompañada de acidosis láctica (véase más adelante) si es secundaria a un INTI	Transaminasas elevadas Bilirrubina elevada	Suspender todos los ARV hasta que los síntomas desaparezcan Si fuera posible, monitorizar las transaminasas y la bilirrubina Si el paciente recibe NVP no se le debe readministrar en el futuro Cuando los síntomas desaparezcan no se deberá rotar a TARV alternativos (solo será necesario si el régimen ARV utilizado incluye NVP) Cuando los síntomas desaparezcan se deberá reanudar el régimen actual de TARV con observación estricta; si los síntomas reaparecen entonces se deberá sustituir el antirretroviral por otro alternativo ^b
Pancreatitis aguda (los INTI (particularmente d4T y didanosina, más raramente 3TC))		
Náuseas y vómitos graves Dolor abdominal intenso Puede estar acompañada de acidosis láctica (véase más adelante)	Amilasa pancreática elevada Lipasa elevada	Suspender todos los ARV hasta que los síntomas desaparezcan Si fuera posible, monitorizar la amilasa pancreática y la lipasa en suero Cuando los síntomas desaparezcan reanudar el TARV con un INTI alternativo (preferentemente sin toxicidad pancreática ^b)
Reacción de hipersensibilidad (ABC ó NVP)		
ABC: Después de iniciar el tratamiento con ABC, comienzo agudo de síntomas respiratorios y digestivos (fiebre, fatiga, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, faringitis, tos, disnea); con o sin erupciones generalmente leves; y con empeoramiento progresivo de los síntomas mencionados poco tiempo después de recibir la dosis de ABC (suele ocurrir a las 6-8 semanas) NVP: Síntomas generales (fiebre, mialgias, artralgias, hepatitis, con o sin erupción cutánea)	Transaminasas elevadas Eosinofilia	Suspender todos los ARV hasta que los síntomas desaparezcan No se debe readministrar en el futuro ni NVP ni ABC Cuando los síntomas desaparezcan reanudar el TARV sustituyendo el ABC o la NVP por un ARV alternativo ^b

Posibles manifestaciones clínicas (TARV que con mayor frecuencia se asocia a los efectos secundarios)	Posibles alteraciones de laboratorio^a	Consecuencias sobre el manejo del TARV
Acidosis láctica (los INTI, particularmente d4T)		
<p>Fatiga y debilidad generalizada</p> <p>Síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hepatomegalia, anorexia)</p> <p>Aumento de peso deficiente y/o pérdida súbita de peso idiopática</p> <p>Puede haber hepatitis o pancreatitis (véase previamente)</p> <p>Síntomas respiratorios (taquipnea, disnea)</p> <p>Síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora)</p>	<p>Aumento del anión restante (o anión gap)</p> <p>Acidosis láctica</p> <p>Transaminasas elevadas</p> <p>CPK elevada</p> <p>LDH elevada</p>	<p>Suspender todos los ARV hasta que los síntomas desaparezcan</p> <p>Los síntomas asociados a la acidosis láctica pueden permanecer o empeorar pese a suspender el TARV</p> <p>Cuando los síntomas desaparezcan reanudar el TARV con un INTI alternativo con menor riesgo de toxicidad mitocondrial (por ejemplo, ABC o AZT)^b</p>
Erupción grave y síndrome de Stevens-Johnson (los INNTI, particularmente NVP y menos frecuentemente EFV)		
<p>Erupción cutánea que suele ocurrir entre las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento</p> <p>Erupción leve a moderada: lesiones eritematosas maculopapulares confluentes, más frecuentes en el tronco y los miembros superiores, sin signos sistémicos.</p> <p>Erupción grave: lesiones extensas con descamación húmeda y angioedema ó reacción similar a la enfermedad del suero ó erupción con signos de compromiso sistémico (fiebre, lesiones orales, ampollas, edema facial, conjuntivitis)</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica potencialmente fatal</p>	<p>Transaminasas elevadas</p>	<p>En erupción leve o moderada se puede continuar el TARV sin interrupción manteniendo la dosis de inducción hasta que la erupción cutánea se resuelva pero continuando con control estricto (sólo se aumentará la dosis de mantenimiento cuando sea bien tolerada).</p> <p>En erupción cutánea grave o potencialmente fatal suspender todos los ARV hasta que los síntomas desaparezcan</p> <p>No se debe readministrar la NVP al paciente en el futuro</p> <p>Cuando desaparezcan los síntomas reanudar el TARV sustituyendo la NVP por otro ARV alternativo (nota: la mayoría de los expertos no la sustituirían por otro INNTI si el paciente hubiera padecido un síndrome de Stevens-Johnson grave o potencialmente fatal con la NVP)^b</p>
Anemia grave, potencialmente fatal (AZT)		
<p>Palidez marcada, taquicardia</p> <p>Fatiga importante</p> <p>Insuficiencia cardíaca congestiva</p>	<p>Hemoglobina baja</p>	<p>Si no hay respuesta al tratamiento sintomático (por ejemplo, transfusión) suspender solo el AZT y sustituirlo por un INTI alternativo^b</p>
Neutropenia grave (AZT)		
<p>Infección, sepsis</p>	<p>Recuento de neutrófilos bajo</p>	<p>Si la neutropenia no revierte suspender solo el AZT y sustituirlo por un INTI alternativo^b</p>
Reacciones adversas graves con manifestación tardía o crónica		
Lipodistrofia y síndrome metabólico (d4T, IP)		
<p>Acumulación o pérdida de grasa en distintas regiones del cuerpo:</p> <p>Aumento de la cantidad de grasa alrededor del abdomen, cuello de bisonte, hipertrofia mamaria</p> <p>Disminución de la cantidad de grasa en miembros, nalgas y cara en grado variable</p> <p>Resistencia a la insulina, incluyendo diabetes mellitus</p> <p>Riesgo potencial de enfermedad coronaria posterior</p>	<p>Hiper - trigliceridemia</p> <p>Hiper-colesterolemia</p> <p>Concentra-ciones bajas de LDH</p> <p>Hiper-glucemia</p>	<p>La sustitución de d4T por ABC o AZT puede prevenir la progresión de la lipoatrofia</p> <p>La sustitución de un inhibidor de la proteasa por un INNTI puede reducir las anomalías de los lípidos séricos</p>
Neuropatía periférica grave (d4T, ddl, más raramente 3TC)		
<p>Dolor, parestesias e hipoestesias de manos o pies</p> <p>Dificultad o incapacidad para deambular</p> <p>Pérdida distal de sensibilidad</p> <p>Puede producirse debilidad muscular leve y arreflexia</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Suspender solo la administración del INTI sospechoso y sustituirlo por un INTI diferente que no se asocie a neurotoxicidad^b</p> <p>Los síntomas pueden tardar varias semanas en remitir</p>

^a Es posible que no se observen todas las anomalías de laboratorio.

^b Véase en la tabla 7 (sección IX) las sustituciones de medicamentos ARV recomendadas.

ANEXO G GRADO DE SEVERIDAD (TOXICIDAD) DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO MÁS FRECUENTES DE LOS MEDICAMENTOS ARV RECOMENDADOS PARA LOS NIÑOS

Parámetro	Leve	Moderado	Grave	Grave y potencialmente fatal
Orientación general para estimar la gravedad				
Caracterización de los síntomas y orientación general sobre el manejo	Síntomas que no interfieren (o lo hacen mínimamente) en las actividades sociales y funcionales habituales ^a No se necesita intervención; monitorizar	Síntomas que interfieren moderadamente en las actividades sociales y funcionales habituales Puede ser necesaria una intervención mínima y vigilancia	Síntomas que causan incapacidad para realizar las actividades sociales y funcionales habituales Se necesita atención médica y posible hospitalización	Incapacidad para realizar las funciones básicas del cuidado personal ^b Requiere intervención médica u operativa para prevenir la deficiencia, la discapacidad persistente o la muerte
Hematología^c				
Número absoluto de neutrófilos	750 - 999/mm ³ 0,75 x 10 ⁹ - 0,999 x 10 ⁹ /l	500 - 749/mm ³ 0,5 x 10 ⁹ - 0,749 x 10 ⁹ /l	250 - 499/mm ³ 0,25 x 10 ⁹ - 0,499 x 10 ⁹ /l	< 250/mm ³ < 0,25 x 10 ⁹ /l
Hemoglobina (niños mayores de 2 meses)	8,5 - 10,0 g/dl	7,5 - 8,5 g/dl	6,5 - 7,5 g/dl	< 6,5 g/dl ó síntomas clínicos graves atribuibles a la anemia (por ejemplo, insuficiencia cardíaca) que no responden al tratamiento de apoyo
Plaquetas	100.000 - 125.000/mm ³ 100 x 10 ⁹ - 125 x 10 ⁹ /l	50.000 - 100.000/mm ³ 50 x 10 ⁹ - 100 x 10 ⁹ /l	25.000 - 50.000/mm ³ 25 x 10 ⁹ - 50 x 10 ⁹ /l	< 25.000/mm ³ < 25 x 10 ⁹ /l ó hemorragia
Aparato digestivo^c				
Laboratorio				
ALT (TGP)	1,25 - 2,5 x LSN	2,6 - 5,0 x LSN	5,1 - 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
AST (TGO)	1,25 - 2,5 x LSN	2,6 - 5,0 x LSN	5,1 - 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
Bilirrubina (en niños mayores de 15 días)	1,1 - 1,5 x LSN	1,6 - 2,5 x LSN	2,6 - 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Lipasa	1,1 - 1,5 x LSN	1,6 - 3,0 x LSN	3,1 - 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Amilasa pancreática	1,1 - 1,5 x LSN	1,6 - 2,0 x LSN	2,1 - 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN

Parámetro	Leve	Moderado	Grave	Grave y potencialmente fatal
Clínico				
Diarrea Niños mayores de 1 año	Episodios transitorios o intermitentes; disminución de la consistencia o aumento de la frecuencia diaria (hasta 3 veces) respecto a las características iniciales	Episodios persistentes; deposiciones blandas o acuosas ó aumento de la frecuencia (4-6 veces) respecto a las características iniciales	Diarrea con sangre macroscópica ó aumento de la frecuencia diaria (7 veces o más) ó indicación de reposición de líquidos por vía intravenosa	Consecuencias potencialmente fatales (por ejemplo, shock hipovolémico)
Niños menores de 1 año	Deposiciones líquidas o más blandas de lo usual pero con frecuencia habitual	Deposiciones líquidas con aumento de la frecuencia ó deshidratación leve	Deposiciones líquidas con deshidratación moderada	Deposiciones líquidas que ocasionan deshidratación grave (con indicación de rehidratación endovenosa urgente) o shock hipovolémico
Náuseas	Náuseas transitorias (menos de 24 horas) ó intermitentes que no afectan la ingesta o lo hacen mínimamente	Náuseas persistentes que reducen la ingesta durante 24-48 horas	Náuseas persistentes que reducen al mínimo la ingesta durante 48 horas ó indicación de rehidratación agresiva (por ejemplo, líquidos intravenosos)	Náuseas persistentes con ingesta mínima o sin ingesta que causa deshidratación (con indicación de rehidratación agresiva)
Pancreatitis	No procede	Sintomática, requiere hospitalización	Sintomática, requiere hospitalización	Consecuencias potencialmente fatales (por ejemplo, descompensación hemodinámica, hemorragia, sepsis)
Vómitos	Vómitos transitorios ó intermitentes que no afectan la ingesta o lo hacen mínimamente	Episodios frecuentes de vómitos con o sin deshidratación leve	Vómitos persistentes que ocasionan hipotensión ortostática ó indicación de rehidratación agresiva (por ejemplo, líquidos intravenosos)	Consecuencias potencialmente fatales (por ejemplo, shock hipovolémico)
Alergias/piel				
Reacción alérgica general aguda	Urticaria localizada (ronchas) que aparecen pocas horas después de la administración de la droga	Urticaria localizada con angioedema leve o necesidad de intervención médica	Urticaria generalizada o angioedema que requiere intervención médica ó broncoespasmo leve sintomático	Anafilaxia aguda ó broncoespasmo severo ó edema laríngeo potencialmente fatales
Reacción/erupción cutánea	Erupciones cutáneas maculares localizadas	Erupción morbiliforme o maculopapular, difusa o con lesiones "blanco" (como en tiro al blanco)	Erupción morbiliforme o maculopapular, difusa y con vesículas ó un número limitado de ampollas o ulceraciones superficiales de las mucosas limitadas a un sitio	Lesiones ampollares extensas o generalizadas ó síndrome de Stevens-Johnson ó ulceración de la mucosa que afecta a dos o más sitios distintos ó necrólisis epidérmica tóxica (NET)

GRADO DE SEVERIDAD (TOXICIDAD) DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO MÁS FRECUENTES DE LOS MEDICAMENTOS ARV RECOMENDADOS PARA LOS NIÑOS (CONTINUACIÓN)

Parámetro	Leve	Moderado	Grave	Grave y potencialmente fatal
Neurológico				
Alteración de la personalidad, el comportamiento o el estado de ánimo ^b	Alteración que no interfiere o lo hace mínimamente en las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Alteración que interfiere moderadamente en las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Alteración que causa incapacidad para realizar las actividades sociales y funcionales habituales ^b que requiere intervención	Comportamiento potencialmente nocivo para el paciente o terceros, con consecuencias potencialmente fatales
Estado mental alterado	Cambios que no interfieren o lo hacen mínimamente en las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Letargia o somnolencia leves que interfieren moderadamente en las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Confusión, alteración de la memoria, letargia o somnolencia que causan incapacidad para realizar las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Delirio, obnubilación o coma
Debilidad neuromuscular (incluyendo miopatía y neuropatía)	Asintomático, con disminución de la fuerza en el examen físico ó debilidad muscular mínima que no interfiere o lo hace mínimamente en las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Debilidad muscular que interfiere moderadamente en las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Debilidad muscular que causa incapacidad para realizar las actividades sociales y funcionales habituales ^b	Debilidad muscular incapacitante que causa imposibilidad para realizar las funciones del cuidado personal ó debilidad muscular respiratoria que deteriora la ventilación
Alteración neurosensible (incluyendo neuropatía dolorosa)	Asintomático, con alteración sensible en el examen físico ó parestesias mínimas que no interfieren o lo hacen mínimamente en las actividades sociales y funcionales habituales	Alteración sensible o parestesias que interfieren moderadamente en las actividades sociales y funcionales habituales	Alteración sensible o parestesias que causan incapacidad para realizar las actividades sociales y funcionales habituales	Alteración sensible o parestesias incapacitantes que causan imposibilidad para realizar las funciones básicas del cuidado personal ^c

Parámetro	Leve	Moderado	Grave	Grave y potencialmente fatal
Otros parámetros de laboratorio				
Colesterol (con ayuno, en niños menores de 18 años)	170 - 199 mg/dl 4,40 - 5,15 mmol/l	200 - 300 mg/dl 5,16 - 7,77 mmol/l	> 300mg/dl > 7,77 mmol/l	No procede
Glucosa sérica alta (sin ayuno)	116 - 160 mg/dl 6,44 - 8,88 mmol/l	161 - 250 mg/dl 8,89 - 13,89 mmol/l	251 - 500 mg/dl 13,90 - 27,75 mmol/l	> 500 mg/dl > 27,75 mmol/l
Glucosa sérica alta (con ayuno)	110 - 125 mg/dl 6,11 - 6,95 mmol/l	126 - 250 mg/dl 6,96 - 13,89 mmol/l	251 - 500 mg/dl 13,90 - 27,75 mmol/l	> 500 mg/dl > 27,75 mmol/l
Lactato	< 2,0 x LSN sin acidosis	≥ 2,0 x LSN sin acidosis	Lactato elevado con pH < 7,3 sin consecuencias potencialmente fatales o afección relacionada presente	Lactato elevado con pH < 7,3 con consecuencias potencialmente fatales (por ejemplo, signos neurológicos, coma) o afección relacionada presente
Triglicéridos (con ayuno)	No procede	500 - 750 mg/dl 5,65 - 8,49 mmol/l	751 - 1.200 mg/dl 8,50 - 13,56 mmol/l	> 1.200 mg/dl > 13,56 mmol/l

Fuente: Adaptado de la División del SIDA, Instituto Nacional de la Alergia y las Enfermedades Infecciosas, tabla para calificar la gravedad de los eventos adversos en adultos y niños, Bethesda, Maryland, Estados Unidos; Diciembre de 2004.

- ^a Las actividades sociales y funcionales habituales en los niños pequeños incluyen aquellas que son apropiadas para su edad y cultura (por ejemplo: interacciones sociales, actividades de juego, tareas de aprendizaje).
- ^b Actividades que son apropiadas para la edad y la cultura (por ejemplo: alimentarse con utensilios de forma apropiada y acorde a su cultura, caminar, usar las manos).
- ^c Se proporcionan los valores para los niños en general, excepto cuando se señalan específicamente determinados grupos de edad.

ANEXO H CLASIFICACIÓN DE MADUREZ SEXUAL (CLASIFICACIÓN DE TANNER)

Etapa	Mujeres				Hombres				Otros Cambios
	Rango de edad (años)	Crecimiento mamario	Crecimiento del vello púbico	Otros cambios	Rango de edad (años)	Crecimiento de los testículos	Crecimiento del pene	Crecimiento del vello púbico	
I	0-15	Pre-adolescente	Ninguno	Pre-adolescente	0-15	Testículo pre-adolescente ($\leq 2,5 \text{ cm}^3$)	Pre-adolescente	Ninguno	Pre-adolescentes
II	8-15	Botón mamario (telarquia); hiperplasia areolar con una pequeña cantidad de tejido mamario	Vello púbico largo y sedoso cerca de los labios vulvares, a menudo aparece con el botón mamario o varias semanas o varios meses después	Poco después de la etapa II se produce con frecuencia un pico en la velocidad de crecimiento	10-15	Agrandamiento de los testículos; pigmentación de la bolsa escrotal	Agrandamiento mínimo o nulo	Vello púbico largo y sedoso, que a menudo aparece varios meses después del crecimiento testicular; se observan patrones variables con la pubarquia	No procede
III	10-15	Aumento adicional del tamaño del tejido de la mama y la areola, sin separación de sus contornos	Aumento de la cantidad y pigmentación del vello	La menarquia tiene lugar en el 2% de las niñas al final de la fase III	10,5-16,5	Nuevo agrandamiento	Agrandamiento significativo, especialmente en diámetro	Aumenta la cantidad y se riza	No procede
IV	10-17	Separación de los contornos; la areola y el pezón forman una prominencia secundaria encima del tejido mamario	Tipo adulto pero no su distribución	La menarquia tiene lugar en la mayoría de las niñas en la etapa IV, 1-3 años después de la telarquia	Variable: 12-17	Nuevo agrandamiento	Nuevo agrandamiento, especialmente en diámetro	Tipo adulto pero no su distribución	Desarrollo del vello axilar y escaso vello facial
V	12,5-18	Mama grande con un contorno único	Distribución adulta	La menarquia ocurre en el 10% de las niñas en la etapa V	13-18	Tamaño adulto	Tamaño adulto	Distribución adulta (zonas mediales de los muslos; línea alba)	El pelo corporal sigue creciendo y los músculos siguen aumentando de tamaño durante varios meses o años; el 20% de los niños alcanzan la velocidad máxima de crecimiento durante este período

Fuente: Adaptado de la referencia (154).

ANEXO I. CAPACIDADES ESCALONADAS DE LOS LABORATORIOS RECOMENDADAS PARA LA VIGILANCIA DEL TARV EN ENTORNOS DE RECURSOS LIMITADOS

Pruebas de laboratorio para diagnóstico y monitoreo		Nivel de atención primaria	Nivel de distrito	Nivel regional/ de referencia
Pruebas de anticuerpos del VIH ^a		✓	✓	✓
Pruebas de diagnóstico virológico del VIH ^b		-	+	✓
Hemoglobina ^c		+	✓	✓
Hemograma y recuento diferencial de glóbulos blancos		-	✓	✓
CD4 (recuento absoluto y %)		-	✓	✓
Pruebas de embarazo ^d		+	✓	✓
ALT (TGP)		-	✓	✓
Química completa (incluido pero no restringido a: enzimas hepáticas, función renal, glucosa, lípidos, amilasa y electrolitos séricos)		-	-	✓
Pruebas de diagnóstico de coinfecciones tratables y enfermedades oportunistas relacionadas con el VIH	Microscopía para TB y malaria (frotis de esputo para TB; gota gruesa de sangre para el diagnóstico de malaria) ^e	✓	✓	✓
	Examen completo de líquido cefalorraquídeo (microscopía, Tinta china, Gram, Ziehl-Nielsen); sífilis y otras pruebas de diagnóstico de ITS	-	✓	✓
	Pruebas de diagnóstico serológico de hepatitis B y C, microbiología bacteriana y cultivos y pruebas de diagnóstico y procedimientos para PCP, Cryptococcus, toxoplasmosis y otras infecciones oportunistas	-	✓	✓
Medición de la CV de VIH ^f		-	-	+

✓ Prueba esencial.

+ Prueba deseable pero no esencial.

- Prueba no esencial.

^a Las pruebas rápidas son recomendables en el nivel primario, y en los niveles regional/central y de distrito pueden utilizarse metodologías convencionales.

^b Pruebas virológicas para determinar el diagnóstico del VIH en lactantes y niños menores de 18 meses.

^c Debería disponerse si se considera la utilización de AZT.

^d Debería disponerse si se considera la utilización de EFV.

^e Debe referirse si no se cuenta con microscopía.

^f En la actualidad no se recomienda la medición de la CV para decidir el inicio del tratamiento pero es deseable realizarla para monitorizar el tratamiento.

Niños expuestos al VIH

Administrar TMP/SMX a todos los niños desde las 6 semanas de vida hasta que se haya descartado completamente el diagnóstico de infección por VIH en aquellos niños que no reciben lactancia materna. Si por alguna razón la lactancia materna continúa la profilaxis debe continuar hasta suspender la misma y confirmar que el niño es negativo.

Niños con diagnóstico de infección por VIH confirmada

Niños menores de 1 año: Todos los niños infectados por el VIH, independientemente del recuento de CD4, deben recibir profilaxis con TMP/SMX durante el primer año.

Niños de 1 a 5 años: Si existe algún síntoma sugestivo de infección por VIH se debe iniciar la profilaxis con TMP/SMX de forma empírica mientras se espera el resultado de CD4. Cuando se dispone de recuento de CD4 la profilaxis debe administrarse a todo niño que tiene un recuento de CD4 < 25%.

Niños mayores de 5 años: Se debe administrar profilaxis con TMP/SMX si los niños presentan algún síntoma sugestivo de infección por el VIH o si, al igual que los adultos, tienen un recuento de CD4 < 15% o < 200 cél/mm³.

Si está indicado el inicio del TARV y también de la profilaxis con TMP/SMX se recomienda comenzar la profilaxis con TMP/SMX dos semanas antes de empezar el TARV. No se recomienda iniciar ambos tratamientos al mismo tiempo.

Toxicidad y Monitoreo

No se requiere realizar laboratorios de rutina específicos para la vigilancia de la toxicidad del TMP/SMX. Se recomienda el estudio de los síntomas que se presenten relacionados con la administración del TMP/SMX.

A pesar que algunos estudios muestran una mayor incidencia de efectos adversos por TMP/SMX en aquellas personas con deficiencia de G6PD se considera que no es necesario realizar ningún tipo de evaluación respecto a esto antes de iniciar la profilaxis.

Recomendaciones en caso de reacción cutánea al TMP/SMX

La dapsona no se encuentra disponible en la mayoría de los países de Latinoamérica y el Caribe y la pentamidina no se recomienda para su uso en niños. Una alternativa es la realización de la desensibilización, dicho proceso debe ser realizado en un ambiente hospitalario que permita el manejo inmediato de cualquier efecto que se presente durante el mismo.

Cuadro: Presentaciones y dosificación recomendada (una vez al día)

Dosis diaria recomendada	Suspensión (200 mg / 40 mg por cada 5 ml de jarabe)	Tableta infantil 100 mg / 20 mg	Tableta simple del adulto 400 mg / 80mg	Tableta fuerte del adulto 800mg / 160 mg
Menores de 6 meses: 100 mg SMX 20 mg TMP	2,5 ml	1	¼, puede mezclarse con las comidas	-
6 meses a 5 años: 200mg SMX 40 mg TMP	5 ml	2	½	-
6 a 14 años: 400 mg SMX 80 mg TMP	10 ml	4	1	½
Mayores de 14 años: 800 mg SMX 160 mg TMP	-	-	2	1

Algunos países utilizan los rangos de peso para determinar las dosis. La edad y su rango de peso (basada en los niños infectados por VIH del estudio CHAP) son:

Edad	Peso
< 6 meses	< 5 kg
6 meses a 5 años	5 a 15 kg
6 a 14 años	15 a 30 kg
> 14 años	> 30 kg

Se recomienda que cada país defina la frecuencia de la dosis. Sin embargo las diferentes frecuencias utilizadas (diaria o tres veces x semana) se consideran adecuadas. Se recomienda la administración diaria de la dosis en aquellos lugares donde son comunes otras infecciones.

Población	Recomendaciones
Niños expuestos	Discontinuar TMP/SMX cuando se descarta la infección por VIH (AI)
Niños infectados con VIH	Niños menores de 1 año: indicar a todos los niños hasta cumplir un año. Niños de 1 a 5 años: Indicar a los niños que presentan recuento de CD4 < 25% Niños mayores de 5 años: Indicar a los niños que presentan recuento de CD4 < 15%

Discontinuación

- En niños expuestos al VIH con diagnóstico totalmente descartado de infección por VIH.
- Cuando se presentan reacciones graves al TMP/SMX.
- En niños mayores de 5 años de acuerdo a las recomendaciones de suspensión que se han establecido para los adolescentes y adultos.

ANEXO K ESTÁNDARES DE LABORATORIO NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN DEL VIH/SIDA

El Área de Tecnología y Prestación de Servicios de Salud/Unidad de Medicamentos Esenciales, Vacunas y Tecnologías en Salud y el Área de Salud Familiar y Comunitaria/Unidad de VIH/sida e ITS de la OPS ha confeccionado los estándares de laboratorio necesarios para la atención de las personas con infección por VIH y ha desarrollado un sistema para evaluar la capacidad normativa y de respuesta de los laboratorios nacionales de referencia y de la red nacional de laboratorios de VIH/sida, ITS y enfermedades oportunistas en el diagnóstico y monitoreo del tratamiento del VIH/sida. Como objetivos adicionales este programa de evaluación permitiría:

- Usar una herramienta estandarizada de caracterización a partir de un consenso a nivel regional para establecer los requisitos mínimos útiles para llevar a cabo las funciones esenciales del componente de laboratorio de los programas nacionales de VIH/sida e ITS de la Región.
- Identificar las fortalezas y los puntos críticos del servicio prestado por el laboratorio.
- Optimizar la respuesta en la prevención y control del VIH/sida, ITS y enfermedades oportunistas.

Este trabajo se muestra en la siguiente tabla donde se establecen los requisitos que se deben evaluar según la complejidad creciente del laboratorio realizándose de forma acumulativa, es decir que un laboratorio de una complejidad o un nivel determinado debe cumplir con todos los requisitos de los niveles menores.

Se definieron como niveles de mayor/menor complejidad:

- 1) Centros de testeo
- 2) Laboratorios del nivel primario
- 3) Laboratorios del nivel intermedio
- 4) Laboratorios del nivel referencial

A través de las 5 *Capacidades* que constituyen los pilares del proceso de caracterización (Capacidad Rectora y Normativa, Capacidad de Comunicación y de Diseminación de

la Información, Capacidad de Detección, Capacidad de Investigación y Capacidad de Intervención) se evaluarán los 9 campos siguientes:

- INFRAESTRUCTURA
- RECURSOS HUMANOS
- PROCEDIMIENTOS
- EQUIPAMIENTO
- INSUMOS
- BIOSEGURIDAD Y MANTENIMIENTO
- SISTEMA DE CALIDAD
- VIGILANCIA
- INVESTIGACIÓN

Para mayor información consultar el documento *Estándares y cuestionario para la evaluación del componente de laboratorio de los programas nacionales de VIH/SIDA/ITS e Infecciones oportunistas en las Américas*. Documentos Técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2007/003. OPS. Enero de 2007.

ESTANDARES DE LABORATORIO NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN DEL VIH/SIDA (SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD DEL LABORATORIO)

1) CENTROS DE TESTEO

Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Local adecuado para la extracción de muestras y su procesamiento * Acceso a un baño con lavatorio y agua potable * Ventilación adecuada (recambio de aire y temperatura) * Instalación eléctrica adecuada * Iluminación adecuada * Mobiliario o espacio adecuado para el almacenamiento de insumos * Mobiliario adecuado para áreas técnicas y administrativas * Prevención y mitigación de incendios 	<ul style="list-style-type: none"> * Personal capacitado y certificado en consejería * Personal capacitado y certificado en realización de pruebas rápidas de diagnóstico del VIH 	<ul style="list-style-type: none"> * Diagnóstico mediante pruebas rápidas 	<ul style="list-style-type: none"> * Refrigeradora de 0 a 4°C para uso exclusivo del laboratorio * Termómetros calibrados. * Micropipetas * Propipeta para pipetas serológicas * Timer (temporizador con alarma) * Estabilizador de tensión eléctrica

2) LABORATORIOS DE NIVEL PRIMARIO (los estándares del nivel anterior y los que figuran a continuación)

Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Local/es adecuado/s para tareas de laboratorio * Área de sala de espera * Área de recepción y administrativa * Área de recolección de muestras, separada del laboratorio * Área de trabajo técnico * Baño para los pacientes * Baño para el personal 	<ul style="list-style-type: none"> * Profesional de laboratorio capacitado y certificado. * Personal asistente de laboratorio (técnico, extraccionista, laboratorista, etc.) capacitado y certificado. * Asistente administrativo * Auxiliar de limpieza 	<ul style="list-style-type: none"> * Diagnóstico por técnicas de tamizaje. * Microscopía. Baciloscopía (Zhiel- Nielsen) * Coloración de gram directas * RPR * VDRL 	<ul style="list-style-type: none"> * Microscopio binocular con objetivo de inmersión * Agitador por rotación de velocidad regulable * Mechero de Bunsen * Centrífuga clínica * Agitador tipo vortex * Agitador por balanceo, regulable * Propipeta para pipetas serológicas * Baño María * Autoclave para material usado

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Reactivos para diagnósticos por pruebas rápidas * Jeringas con agujas descartables o sistema de extracción de sangre por vacío o lancetas * Guantes descartables * Alcohol * Material de limpieza y descontaminación * Tubos para toma de muestra * Apósitos protectores impregnados * Torniquete para toma de muestras * Puntas de micropipeta nuevas * Contenedores (guardianes de seguridad) compatibles con lineamientos OMS/OPS * Bolsas para residuos patógenos * Bolsas para residuos domiciliarios * Elementos de oficina * Gradillas * Rotuladores * Hielera 	<ul style="list-style-type: none"> * Manual de bioseguridad actualizado y vigente * Contenedores de cortopunzantes * Bolsas de bioseguridad * Gabachas o batas o mandiles o guardapolvos * Gafas de seguridad * Separación de residuos * Programa de mantenimiento preventivo y correctivo * Disponibilidad de recursos para mantenimiento preventivo y correctivo 	<ul style="list-style-type: none"> * Manual de procedimientos operativos estándar * Cumplimiento por parte del personal del perfil para el/los cargos conforme a una definición oficial de estructura, misiones y funciones * Participación en programas de capacitación y educación continua * Mantenimiento de un control de existencia y viabilidad de insumos * Gestión y resolución de las no conformidades institucionales * Participación en evaluación externa de calidad * Registro de datos, controles y medidas correctivas 	<ul style="list-style-type: none"> * Aplicar el flujograma de notificación y derivación para confirmación y referencia 	

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Reactivos para diagnósticos por técnicas de tamizaje * Cubreobjetos y portaobjetos * Aceite de inmersión * Tinciones frescas * Frascos adecuados para esputos * Pipetas serológicas * Tubos de centrifuga herméticos * Jarras o vasos de Koplín * Material de vidrio básico * Disponibilidad de Agua destilada 	<ul style="list-style-type: none"> * Protección respiratoria para manipulación de esputos y aerosoles (42CFR84 o equivalente) 			

ESTANDARES DE LABORATORIO NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN DEL VIH/SIDA (SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD DEL LABORATORIO) (CONTINUACIÓN)

3) LABORATORIOS DE NIVEL INTERMEDIO (los estándares de los niveles anteriores y los que figuran a continuación)			
Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Área de cuarto de lectura de inmunofluorescencias * Área de inmunoserología * Área de microbiología * Área de lavado y preparación de material * Área de oficina * Vestuario * Depósito 	<ul style="list-style-type: none"> * Profesional de laboratorio especializado en serología. * Profesional de laboratorio especializado en microbiología. * Auxiliar capacitado en esterilización. * Personal especializado en mantenimiento de equipamiento biomédico e infraestructura * Personal capacitado responsable de gestión de calidad y bioseguridad. 	<ul style="list-style-type: none"> * Test de serología por Elisa * Inmunofluorescencia * Western Blot o LIA o RIBA. * Aislamiento e identificación primaria de microorganismos oportunistas * Conteo manual de CD4 (y disponibilidad de hemograma). * Disponibilidad para realizar Hemograma completo y pruebas químicas incluyendo perfil lipídico, función renal, hepática y pancreática para el seguimiento de los posibles efectos tóxicos de la terapia ARV 	<ul style="list-style-type: none"> * Micropipeta multicanal * Lector de ELISA * Lavador de ELISA * Congelador a -20°C de uso exclusivo para el laboratorio * Incubadora para microplacas de ELISA * Autoclave * Cabina de seguridad biológica, clase II * Horno de esterilización/Pupinel * pHmetro * Balanza analítica (0,02 g) * Balanza granataria (0,1 g) * Quemador de ansas * Agitador magnético termostatzado * Jarra de CO2 * Incubadora a 30°C * Incubadora a 37°C * Microcentrífuga * Microscopio de fluorescencia o con accesorio de epifluorescencia * Espectrofotómetro

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Reactivos para diagnósticos por técnicas confirmatorias * Material de vidrio volumétrico * Tubos de microcentrifuga * Microtubos con tapa a rosca * Cajas para microtubos * Cubetas para multicanal * Portaobjetos para inmunofluorescencia * Estándares frescos para calibración de pH * Testigos físicoquímicos y/o biológicos para control de autoclave * Material para pesadas * Medios de cultivo * Sales para preparación de soluciones tampón * Placas de peltri * Barras magnéticas * Ansas descartables * Medio generador de anaerobiosis * Hisopos * Reactivos para pruebas bioquímicas. * Reactivos para pruebas de seguimiento (CD4) 	<ul style="list-style-type: none"> * Lavador de ojos y ducha de emergencia * Filtro HEPA en el lavador de ELISA * Certificación o verificación anual de la cabina de bioseguridad 	<ul style="list-style-type: none"> * Aplicación de la política de calidad * Implementación del sistema de gestión de calidad * Replicar los programas de capacitación y educación continua para los niveles primario y APV * Disponibilidad de recursos para la capacitación y educación continua de los niveles primario y APV * Monitoreo de las no conformidades en los niveles primario y APV 	<ul style="list-style-type: none"> * Consolidación de información del nivel local * Aplicar el flujograma de notificación y derivación para referencia 	<ul style="list-style-type: none"> * Participación en estudios multicéntricos * Promoción en la difusión de la información generada.

ESTANDARES DE LABORATORIO NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN DEL VIH/SIDA (SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD DEL LABORATORIO) (CONTINUACIÓN)

4) LABORATORIO DE NIVEL DE REFERENCIA (los estándares de los niveles anteriores y los que figuran a continuación)

Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Circuito adecuado para diagnóstico molecular (separación de áreas) * Área de preparación de cultivo de células o tejidos, independiente del aislamiento * Área de aislamiento viral * Área adicional con nivel de contención biológica de nivel 3 * Área de Bacteriología * Área de Micología * Área de Parasitología 	<ul style="list-style-type: none"> * Profesional de laboratorio especializado en virología. * Profesional de laboratorio especializado en bacteriología. * Profesional de laboratorio especializado en micobacteriología * Profesional de laboratorio especializado en micología * Profesional de laboratorio especializado en parasitología * Profesional de laboratorio especializado en biología molecular * Profesional especializado en mantenimiento de equipamiento biomédico * Profesional especializado en mantenimiento de infraestructura * Personal capacitado responsable de la bioseguridad * Personal capacitado responsable de gestión de calidad 	<ul style="list-style-type: none"> * Herramientas moleculares para diagnóstico del VIH, ITS y otras infecciones oportunistas y/o coinfecciones * Carga viral * Conteo de CD4 por citometría de flujo * Determinación de resistencia a antirretrovirales por genotipificación * Aislamiento viral, tipificación y caracterización * Determinación de multidroga, resistencia de otros microorganismos * Preparación de paneles de control * Coordinación de programas de evaluación externa del desempeño * Tipificación de microorganismos oportunistas * Cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en bacteriología * Cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en micobacteriología * Cultivo e identificación en micología 	<ul style="list-style-type: none"> * Instrumental para Carga Viral * Citómetro de flujo * Instrumental para genotipificación de resistencia a los ARV * Microcentrifuga refrigerada apropiada * Destilador de agua * Equipo de producción de agua tipo I (18 MΩ), * Incubadora a 28°C * Incubadora a 35°C * Incubadora a 42°C * Incubadora de CO2 * Congelador a -80° C o Tanque de nitrógeno * Estereomicroscopio (Lupa binocular) * Microscopio de campo oscuro * Microscopio invertido * Jarras para anaerobios * Termociclador * Equipo de REALTIME PCR (sistema abierto). * Equipo de electroforesis para geles de agarosa con fuente * Equipo de electroforesis vertical con fuente * Equipo de electroforesis de campo pulsado * Transiluminador * Polaroid o cámara digital para transiluminador * Baño seco * Granizadora de hielo * Liofilizador * Coagulador de picos de flauta * Micropipetas (juegos múltiples) * Espectrofotómetro UV/Visible

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Tubos para criopreservación * Filtros para los sistemas purificadores de agua * Puntas para micropipetas con filtro contra aerosoles * Pipetas serológicas descartables * Insumos de uso para el citómetro de flujo * Cubetas para espectrofotometría * Material plástico para cultivo de tejidos y aislamiento viral * Guantes libres de talco * Batas descartables * Material plástico para técnicas moleculares * Agua desionizada (18 MΩ) * Agarosa para electroforesis * Reactivos para geles de poliacrilamida * Marcadores de peso molecular * Reactivos para amplificación de ADN/ARN vigentes * Reactivos para cultivo de tejidos y aislamiento viral * Reactivos de calibración para el espectrofotómetro * Insumos para registro fotográfico * Tanques de CO2 * Contenedores para liofilización * Medios de cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en bacteriología * Medios de cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en micobacteriología * Medios de cultivo e identificación para micología * Materia prima y materiales para generar paneles de control * Cintas de diálisis para la conversión de plasma a suero * Gel Packs con gel preservador de temperatura 	<ul style="list-style-type: none"> * Lentes protectores UV * Elaboración e implementación de un manual de buenas prácticas de bioseguridad en laboratorios de contención biológica, niveles 2 y 3 * Diseño e implementación de un programa de bioseguridad institucional y para la red * Elaboración y divulgación de manuales de bioseguridad para la red 	<ul style="list-style-type: none"> * Definición de una política de calidad institucional y para la red * Diseño e implementación de un sistema de gestión de calidad institucional y para la red * Elaboración del manual de procedimientos operativos institucional y para la red * Disponibilidad de recursos para la capacitación y educación continua institucional y de la red * Diseño y planificación de los programas de capacitación y educación continua institucional y para la red * Implementación de un programa de auditoría de la red de laboratorios * Implementación del programa de evaluación externa del desempeño de los laboratorios de la red * Participación en programas internacionales de evaluación externa del desempeño * Monitoreo de las no conformidades en el nivel intermedio 	<ul style="list-style-type: none"> * Sistema de información automatizado y en red * Consolidación de la información recibida del nivel intermedio * Aplicar el flujograma de notificación * Generar o participar en el diseño de estrategias y políticas de vigilancia de VIH, perfiles de resistencia, ITS, infecciones oportunistas y /o coinfecciones * Participar en el grupo multidisciplinario de intervención, para investigación epidemiológica de clusters o situaciones inusuales 	<ul style="list-style-type: none"> * Elaboración de programas conjuntos de investigación en áreas prioritarias para la salud, institucionales o interinstitucionales * Gestión para la obtención y administración de fondos para la investigación * Coordinación con el sector académico y/o privado para la ejecución de investigaciones prioritarias en salud pública * Participación en proyectos internacionales de investigación * Cumplimiento de las reglamentaciones vigentes de buenas prácticas clínicas, científicas y normas éticas de investigación

REFERENCIAS

1. Kuehn BM. UNAIDS report: AIDS epidemic slowing, but huge challenges remain. *Jama* 2006;296(1):29-30.
2. Brahmabhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Lutalo T, Nalugoda F, et al. Mortality in HIV-infected and uninfected children of HIV-infected and uninfected mothers in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(4):504-8.
3. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004;364(9441):1236-43.
4. WHO. Scaling up ART in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. Geneva; 2004. .
5. WHO. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance. African Region. Geneva. Report No: WHO/HIV/2005.02.
6. van Praag, E., & Tarantola, D. Operational Approaches to the Evaluation of Major Program Components in Care Programs for People Living with HIV/AIDS. WHO, Geneva. 1999.
7. The British HIV Association (BHIVA) treatment guidelines for 2005; 2005. .
8. Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, Fielding J, Wright-De Aguero L, Truman BI, et al. Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services--methods. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med* 2000;18(1 Suppl):35-43.
9. WHO. Early detection of HIV infection in infants and children. Guidance note on the selection of technology for the early diagnosis of HIV in infants and children. http://www.who.int/hiv/paediatric/EarlydiagnostictestingforHIVVer_Final_May07.pdf.
10. Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer GV, Diaz C. Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(5):382-7.
11. Sherman GG, Cooper PA, Coovadia AH, Puren AJ, Jones SA, Mokhachane M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infancy in low resource settings. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(11):993-7.
12. Puthanakit T, Apichartpiyakul C, Sirisanthana V. An in-house HIV DNA PCR assay for early diagnosis of HIV infection in children in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2003;86(8):758-65.
13. Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, Lee F, Vink P, Abrams E, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(2):192-5.
14. Rouet F, Sakarovitch C, Msellati P, Elenga N, Montcho C, Viho I, et al. Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children. *Pediatrics* 2003;112(4):e289.
15. Pineau F, Ngoubou S, Burgard M, ran-Minh T, Franco-Montoya ML, Rouzioux C, et al. Reliable diagnosis of neonatal HIV-1 infection by Real Time PCR in Congo. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004; San Francisco, USA; 2004. .
16. Rouzioux C, Ekouevi D, Burgard M, Chaix M, Dabis F. Is early diagnosis of HIV infection feasible in resource-limited settings?. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005; Boston, USA; 2005. .
17. Sherman GG, Stevens G, Stevens WS. Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):173-6.
18. Zijenah LS, Tobaiwa O, Rusakaniko S, Nathoo KJ, Nhembe M, Matibe P, et al. Signal-boosted qualitative ultrasensitive p24 antigen assay for diagnosis of subtype C HIV-1 infection in infants under the age of 2 years. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(4):391-4.
19. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol* 2005;43(6):2709-17.
20. Crowe S, Turnbull S, Oelrichs R, Dunne A. Monitoring of human immunodeficiency virus infection in resource-constrained countries. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 1):S25-35.

21. Sherman GG, Stevens G, Jones SA, Horsfield P, Stevens WS. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(5):615-7.
22. Patton JC, Akkers E, Coovadia AH, Meyers TM, Stevens WS, Sherman GG. Evaluation of dried whole blood spots obtained by heel or finger stick as an alternative to venous blood for diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in vertically exposed infants in the routine diagnostic laboratory. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(2):201-3.
23. Patton JC, Sherman GG, Coovadia AH, Stevens WS, Meyers TM. Ultrasensitive human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen assay modified for use on dried whole-blood spots as a reliable, affordable test for infant diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(1):152-5.
24. Rouet F, Montcho C, Rouzioux C, Leroy V, Msellati P, Kottan JB, et al. Early diagnosis of paediatric HIV-1 infection among African breast-fed children using a quantitative plasma HIV RNA assay. *Aids* 2001;15(14):1849-56.
25. Rouet F, Elenga N, Msellati P, Montcho C, Viho I, Sakarovitch C, et al. Primary HIV-1 infection in African children infected through breastfeeding. *Aids* 2002;16(17):2303-9.
26. Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, Lockman S, Thior I, Wester C, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2005;192(5):720-7.
27. WHO. Guidelines for Using HIV Testing Technologies in Surveillance: Selection, Evaluation, and Implementation. Geneva 2001(WHO/CDS/CSR/EDC/2001.16). .
28. UNAIDS/WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Wkly Epidemiol Rec.* 1997 Mar 21;72(12):81-7. .
29. WHO; UNAIDS. HIV assays: operational characteristics. (Phase 1) Geneva 2004. http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/en/HIV_Report15.pdf.
30. Horwood C, Liebeschuetz S, Blaauw D, Cassol S, Qazi S. Diagnosis of paediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bull World Health Organ* 2003;81(12):858-66.
31. Jones SA, Sherman GG, Coovadia AH. Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of HIV infection in infancy? *Bull World Health Organ* 2005;83(7):559-60.
32. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Aids* 2004;18(14):1905-13.
33. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367(9513):817-24.
34. Dabis F, Elenga N, Meda N, Leroy V, Viho I, Manigart O, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *Aids* 2001;15(6):771-9.
35. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9448):1865-71.
36. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, 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;112(5):973-80.
37. Embree J, Bwayo J, Nagelkerke N, Njenga S, Nyange P, Ndinya-Achola J, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):397-403.
38. Wade AM, Ades AE. Age-related reference ranges: significance tests for models and confidence intervals for centiles. *Stat Med* 1994;13(22):2359-67.
39. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003;362(9396):1605-11.
40. Mofenson LM, Harris DR, Moye J, Bethel J, Korelitz J, Read JS, et al. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. *Lancet* 2003;362(9396):1625-7.
41. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Use of total lymphocyte count for informing when to start antiretroviral therapy in HIV-infected children: a meta-analysis of longitudinal data. *Lancet* 2005;366(9500):1868-74.
42. Chokephaibulkit K, Plipat N, Cressey TR, Frederix K, Phongsamart W, Capparelli E, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children receiving an adult fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine. *Aids* 2005;19(14):1495-9.
43. Barlow-Mosha L, Musoke P, Ajuna P, Luttagumwa M, Walabyeki J, Owor M, et al. Early effectiveness of Triomune in HIV-infected Ugandan children, Abstract WeOa0103. Third International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2005; Rio de Janeiro, Brasil; 2005. .

44. Corbett A, Hosseinipour M, Nyirenda J et al. Pharmacokinetics between trade and generic liquid and split tablet formulations of lamivudine, stavudine + nevirapine in HIV-Infected Malawian children. Poster H-1106 45th ICAAC Washington 2005; Abstract H-1905. .
45. King JR, Kimberlin DW, Aldrovandi GM, Acosta EP. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(14):1115-33.
46. Eley B, Nuttall J, Davies MA, Smith L, Cowburn C, Buys H, et al. Initial experience of a public sector antiretroviral treatment programme for HIV-infected children and their infected parents. *S Afr Med J* 2004;94(8):643-6.
47. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, 3rd, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345(21):1522-8.
48. Kline MW, Matusa RF, Copaciu L, Calles NR, Kline NE, Schwarzwald HL. Comprehensive pediatric human immunodeficiency virus care and treatment in Constanta, Romania: implementation of a program of highly active antiretroviral therapy in a resource-poor setting. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):695-700.
49. Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, Kanjanavanit S, Wannarit P, Sirisanthana T, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program. *Clin Infect Dis* 2005;41(1):100-7.
50. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(5):538-9.
51. Arribas JR. The rise and fall of triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) regimens. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(3):587-92.
52. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350(18):1850-61.
53. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatr Drugs* 2004;6(3):147-59.
54. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001;285(9):1155-63.
55. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):716-23.
56. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43(5):645-53.
57. LePrevost M, Green H, Flynn J, Head S, Clapson M, Lyall H, 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(6):533-7.
58. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, et al. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005;10(2):239-46.
59. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* 2003;63(22):2413-24; discussion 2425-6.
60. Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH, Chittick GE, Bakshi SS, Emmanuel PJ, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):183-91.
61. Group EPL. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *Aids* 2004;18(10):1443-51.
62. Kline MW, Dunkle LM, Church JA, Goldsmith JC, Harris AT, Federici ME, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995;96(2 Pt 1):247-52.
63. Kline MW, Fletcher CV, Harris AT, Evans KD, Brundage RC, Rimmel RP, et al. A pilot study of combination therapy with indinavir, stavudine (d4T), and didanosine (ddI) in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1998;132(3 Pt 1):543-6.
64. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002;359(9308):733-40.
65. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60.
66. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *Aids* 2004;18(6):960-3.

67. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40(8):1194-8.
68. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003;36(8):1070-3.
69. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):e41-3.
70. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1331-3.
71. Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Sciannamblo M, Vignano A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(4):448-50.
72. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics* 2005;116(6):e846-54.
73. Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of therapy containing once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir DF in treatment-naïve HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19(3):135-40.
74. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses in early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine and tenofovir DF [abstract 51]. Presented at: 11th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2004; San Francisco, CA.
75. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *Aids* 2005;19(2):213-5.
76. Maitland D, Moyle G, Hand J, Mandalia S, Boffito M, Nelson M, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *Aids* 2005;19(11):1183-8.
77. Podzamecz D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005;10(1):171-7.
78. Torti C, Quiros-Roldon E, Regazzi M, Antinori A, Patroni A, Villani P, et al. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005;10(4):505-13.
79. Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine-and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2003;14(11):776-81.
80. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002;3(4):296-303.
81. Keiser P, Nassar N, Yazdani B, Armas L, Moreno S. Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clin Trials* 2003;4(5):358-60.
82. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *Aids* 2003;17(15):2191-9.
83. Martín-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003;4(2):115-20.
84. Moyle GJ. NNRTI choice: has 2NN changed our practice? *AIDS Read* 2003;13(7):325-8.
85. Teglas JP, Quartier P, Treluyer JM, Burgard M, Gregoire V, Blanche S. Tolerance of efavirenz in children. *Aids* 2001;15(2):241-3.
86. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363(9417):1253-63.
87. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids* 2001;15(15):1951-7.
88. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001;285(16):2083-93.

89. Flys TS, Chen S, Jones DC, Hoover DR, Church JD, Fiscus SA, et al. Quantitative analysis of HIV-1 variants with the K103N resistance mutation after single-dose nevirapine in women with HIV-1 subtypes A, C, and D. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(5):610-3.
90. Leonard EG, McComsey GA. Antiretroviral therapy in HIV-infected children: the metabolic cost of improved survival. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19(3):713-29.
91. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *Aids* 2004;18(13):1753-68.
92. Haas DW. Pharmacogenomics and HIV therapeutics. *J Infect Dis* 2005;191(9):1397-400.
93. Saitoh A, Fletcher CV, Brundage R, Alvero C, Fenton T, Hsia K, et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV-1-infected children are associated with CYP2B6-G516T polymorphism. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45.(3):280-5.
94. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2002;109(4):e61.
95. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1):53-8.
96. Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(4):417-23.
97. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1159-66.
98. Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, Pesic I, Zerjav S, Djurkovic-Djakovic O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005;6(2):140-3.
99. Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndondo AP, Yeats J, Corcoran C, Hussey GD, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):683-5.
100. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005;19(4):399-406.
101. Tangsinmankong N, Kamchaisatian W, Lujan-Zilbermann J, Brown CL, Sleasman JW, Emmanuel PJ. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):742-6.
102. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):167-70.
103. Mofenson LM, Harris DR, Rich K, Meyer WA, 3rd, Read JS, Moye J, Jr., et al. Serum HIV-1 p24 antibody, HIV-1 RNA copy number and CD4 lymphocyte percentage are independently associated with risk of mortality in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *Aids* 1999;13(1):31-9.
104. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, 3rd, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997;175(5):1029-38.
105. Resino S, Bellon JM, Leon JA, Resino R, Munoz-Fernandez MA. Carga viral plasmática en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Med Clin (Barc)* 2007;128(2):49-51.
106. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 2004;5 Suppl 2:61-86.
107. Florence E, Dreezen C, Schrooten W, Van Esbroeck M, Kestens L, Fransens K, et al. The role of non-viral load surrogate markers in HIV-positive patient monitoring during antiviral treatment. *Int J STD AIDS* 2004;15(8):538-42.
108. De Luca M, Miccinesi G, Chiappini E, Zappa M, Galli L, De Martino M. Different kinetics of immunologic recovery using nelfinavir or lopinavir/ritonavir-based regimens in children with perinatal HIV-1 infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18(4):729-35.
109. Resino S, Alvaro-Meca A, de Jose MI, Gurbindo MD, Ramos JT, Martin-Fontelos P, et al. Lopinavir/r versus nelfinavir as salvage therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(4):392-3.
110. King JR, Nachman S, Yogeve R, Hodge J, Aldrovandi G, Hughes MD, et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of two nelfinavir-based regimens in human immunodeficiency virus-infected children and adolescents: pediatric AIDS clinical trials group protocol 403. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(10):880-5.

111. Litalien C, Faye A, Compagnucci A, Giaquinto C, Harper L, Gibb DM, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):48-55.
112. Kovacs A, Montepiedra G, Carey V, Pahwa S, Weinberg A, Frenkel L, et al. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis* 2005;192(2):296-302.
113. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, Zolopa AR, Young RK, Bushman L, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):236-42.
114. Chintu C, Mwaba P. Tuberculosis in children with human immunodeficiency virus infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(5):477-84.
115. Ramirez-Cardich ME, Kawai V, Oberhelman RA, Bautista CT, Castillo ME, Gilman RH. Clinical correlates of tuberculosis co-infection in HIV-infected children hospitalized in Peru. *Int J Infect Dis* 2006;10(4):278-81.
116. Geoghagen M, Farr JA, Hambleton I, Pierre R, Christie CD. Tuberculosis and HIV co-infections in Jamaican children. *West Indian Med J* 2004;53(5):339-45.
117. Alves R, Ledo AJ, da Cunha A, Sant'Anna CC. Tuberculosis and HIV co-infection in children under 15 years of age in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(2):198-9.
118. Lawn SD, Bekker LG, Middelkoop K, Myer L, Wood R. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa: the need for age-specific interventions. *Clin Infect Dis* 2006;42(7):1040-7.
119. Ispas D, Stavri D, Ionescu S, Geafar SL, Zahir S, Paun L. Evidence for tuberculous infection in Romanian HIV-positive children by enzyme-linked immunosorbent assay. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1996;7(2):98-102.
120. Jeena PM, Pillay P, Pillay T, Coovadia HM. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):672-8.
121. Palme IB, Gudetta B, Degefu H, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(11):1066-72.
122. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *Bmj* 2007;334(7585):136.
123. Grimwade K, Swingler GH. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD003508.
124. Grimwade K, Swingler. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003108.
125. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(3):248-57.
126. Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(1):1166-9.
127. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch Intern Med* 2002;162(9):985-92.
128. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Rattanasiri S, Chaovanich A, Prasithsirikul W, et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis* 2006;43(2):253-5.
129. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B, et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):36-41.
130. Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(5):450-3.
131. Jarvis B, Faulds D. Nelfinavir. A review of its therapeutic efficacy in HIV infection. *Drugs* 1998;56(1):147-67.
132. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(9):819-50.
133. Carey VJ, Yong FH, Frenkel LM, McKinney RE, Jr. Pediatric AIDS prognosis using somatic growth velocity. *Aids* 1998;12(11):1361-9.
134. Arpadi SM, Cuff PA, Kotler DP, Wang J, Bamji M, Lange M, et al. Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in HIV-infected children. *J Nutr* 2000;130(10):2498-502.

135. Johann-Liang R, O'Neill L, Cervia J, Haller I, Giunta Y, Licholai T, et al. Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. *Aids* 2000;14(6):683-90.
136. Miller TL, Easley KA, Zhang W, Orav EJ, Bier DM, Luder E, et al. Maternal and infant factors associated with failure to thrive in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection: the prospective, P2C2 human immunodeficiency virus multicenter study. *Pediatrics* 2001;108(6):1287-96.
137. Rabkin M, El-Sadr W, Abrams E. Care and Treatment of HIV/AIDS in resource-limited settings: The Columbia Clinical Manual New York, USA. 2005. .
138. Ashworth A, Chopra M, McCoy D, Sanders D, Jackson D, Karaolis N, et al. WHO guidelines for management of severe malnutrition in rural South African hospitals: effect on case fatality and the influence of operational factors. *Lancet* 2004;363(9415):1110-5.
139. Karaolis N, Jackson D, Ashworth A, Sanders D, Sogaula N, McCoy D, et al. WHO guidelines for severe malnutrition: are they feasible in rural African hospitals? *Arch Dis Child* 2007;92(3):198-204.
140. WHO. HIV and infant feeding: A guide for health-care managers and supervisors. Geneva; 2003.
141. WHO. HIV and infant feeding: Guidelines for decision-makers. Geneva; 2003. .
142. WHO. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Second edition. Geneva; 1997.
143. WHO. Management of a child with a serious infection or malnutrition: Guidelines for the care at the first-referral level in developing countries. Geneva; 2000
144. WHO. Management of serious malnutrition: A manual for physicians and other senior health workers. Geneva; 1998
145. WHO. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS. Report of a technical consultation. Geneva, 13-15 Mayo 2003. Geneva; 2003.
146. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Hunter DJ. Studies of vitamins and minerals and HIV transmission and disease progression. *J Nutr* 2005;135(4):938-44.
147. Irlam JH, Visser ME, Rollins N, Siegfried N. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003650.
148. Miller TL. Nutritional aspects of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17 Suppl 1:S130-40.
149. Coutsoudis A, Bobat RA, Coovadia HM, Kuhn L, Tsai WY, Stein ZA. The effects of vitamin A supplementation on the morbidity of children born to HIV-infected women. *Am J Public Health* 1995;85(8 Pt 1):1076-81.
150. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, Urassa E, Renjifo B, Mwakagile D, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):246-54.
151. de Martino M, Tovo PA, Galli L, Gabiano C, Chiarelli F, Zappa M, et al. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. *Aids* 2001;15(12):1527-34.
152. Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Aids* 2003;17(4):541-5.
153. van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, Steyn M, Pieters H, van der Westhuizen M, et al. Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19(3):238-44.
154. Brettell RP. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1997;8(9):597.
155. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(2):211-8.
156. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(8):682-9.
157. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *Aids* 1999;13(13):1763-9.
158. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
159. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):56-62.
160. Dolezal C, Mellins C, Brackis-Cott E, Abrams EJ. The reliability of reports of medical adherence from children with HIV and their adult caregivers. *J Pediatr Psychol* 2003;28(5):355-61.

161. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004;364(9428):51-62.
162. Nicastri E, Chiesi A, Angeletti C, Sarmati L, Palmisano L, Geraci A, et al. Clinical outcome after 4 years follow-up of HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *J Med Virol* 2005;76(2):153-60.
163. Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):729-37.
164. Brigido L, Rodrigues R, Casseb J, Custodio RM, Fonseca LA, Sanchez M, et al. CD4+ T-cell recovery and clinical outcome in HIV-1-infected patients exposed to multiple antiretroviral regimens: partial control of viremia is associated with favorable outcome. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18(4):189-98.
165. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005;192(9):1537-44.
166. Kaplan SS, Ferrari G, Wrin T, Hellmann NS, Tomaras GD, Gryszowka VE, et al. Longitudinal assessment of immune response and viral characteristics in HIV-infected patients with prolonged CD4(+)/viral load discordance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21(1):13-6.
167. Tindyebwa D, Kayita J, Musoke P, Eley B, Nduati R, Coovadia H, et al. African Network for the Care of Children Affected by AIDS. Handbook on Paediatric AIDS in Africa Kampala, Uganda; 2004. .
168. Machado DM, Fernandes SC, Succi RC, Freire WS, Pannuti CS, Gouveia AB, et al. Analysis of HIV-type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (HAART). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47(1):1-5.
169. Eshleman SH, Krogstad P, Jackson JB, Wang YG, Lee S, Wei LJ, et al. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377). *J Infect Dis* 2001;183(12):1732-8.