



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Niveles plasmáticos de antirretrovirales en niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia del género y de la edad

Ana Pilar Nso-Roca^{a,*}, Beatriz Larru^b, José María Bellón^b, María José Mellado^c, José Tomás Ramos^d, María Isabel González^e, María Luisa Navarro^f, María Ángeles Muñoz-Fernández^{b,g} y María Isabel de José^a

^a Servicio de Pediatría-Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Pediatría-Infecciosas, Hospital Universitario Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Pediatría-Infecciosas, Hospital de Getafe, Madrid, España

^e Servicio de Pediatría-Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^f Servicio de Pediatría-Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Unidad Asociada de Retrovirología Humana HGUGM-CSIC, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2009

Aceptado el 9 de septiembre de 2009

On-line el 25 de enero de 2010

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

Niños

Concentraciones de antirretrovirales

Monitorización terapéutica de fármacos

RESUMEN

Introducción: Los estudios farmacológicos realizados demuestran una relación entre la concentración plasmática de antirretrovirales (ARV) y su toxicidad y actividad antiviral. Sin embargo, en niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos son heterogéneos y limitados. Pretendemos analizar los niveles de fármacos ARV en la práctica clínica, en niños infectados por VIH y su influencia en la efectividad terapéutica.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, que incluye niños con infección por VIH, controlados en 5 hospitales terciarios entre marzo de 2006 y junio de 2008. Se determinó la concentración plasmática de ARV en el momento predosis y se analizó la relación con diferentes variables clínicas y analíticas.

Resultados: Se incluyó un total de 129 pacientes. El 41,3% presentaba niveles plasmáticos fuera del rango establecido. No se hallaron diferencias analíticas en función del género. Los menores de un año presentaban concentraciones infraterapéuticas y carga viral elevada, de modo más frecuente que el resto de los niños.

Conclusión: Las concentraciones plasmáticas de ARV son infraterapéuticas con mayor frecuencia en los menores de un año. Este hallazgo se relaciona con mayor fallo viral y supone un reto importante en esta población, que requiere un tratamiento a muy largo plazo.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Plasma antiretroviral levels in children with human immunodeficiency virus infection. Influence of sex and age

ABSTRACT

Keywords:

Human immunodeficiency virus

Children

Antiretroviral concentrations

Therapeutic drug monitoring

Introduction: Pharmacologic studies have shown a relationship between plasma antiretroviral levels and toxicity/viral activity. Nevertheless, pharmacokinetic and pharmacodynamic data are inconsistent and limited in HIV-infected children. An analysis was performed of plasma antiretroviral concentrations in clinical practice and their influence on therapy efficacy in HIV-infected children.

Methods: Observational, prospective, multicenter study, including HIV-infected children followed up at 5 reference hospitals between March 2006 and June 2008. Pre-dose plasma antiretroviral levels were determined and the relationships with various clinical and analytical variables were investigated.

Results: A total of 129 patients were included, and 41.3% had antiretroviral plasma levels outside the established range. No differences were found between sexes. Children younger than 1 year had a higher rate of suboptimal levels and higher viral load than the remaining children.

Conclusion: Antiretroviral plasma concentrations are more frequently suboptimal in children younger than 1 year. This finding is related with greater viral failure and implies a considerable challenge in this population, which requires very long-term treatment.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ananso@yahoo.es (A.P. Nso-Roca).

Introducción

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral (ARV) de gran actividad (TARGA) en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha conseguido una disminución significativa de la morbimortalidad en estos pacientes y esta infección se ha convertido en una enfermedad crónica¹. Esto cobra mayor importancia cuando se trata de pacientes pediátricos, que van a vivir más años de enfermedad y de tratamiento ARV.

Una de las estrategias propuestas para optimizar la efectividad del TARGA es la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. Consiste en modificar las dosis de ARV en función de su concentración plasmática, para mantenerla dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos, con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica y evitar la toxicidad².

Se han realizado múltiples estudios que indican la utilidad de la monitorización terapéutica de inhibidores de la proteasa (IP) y de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITNAN) en la práctica clínica, la mayoría realizados en adultos.

Pretendemos analizar los niveles de fármacos ARV en la práctica clínica en niños infectados por VIH y su influencia en la efectividad terapéutica.

Métodos

Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, que incluye pacientes controlados en 5 hospitales terciarios de Madrid, con consulta especializada en el tratamiento de infección pediátrica por VIH.

Se presentó el proyecto del trabajo de investigación ante la Comisión de Investigación y el Comité de Ética e Investigación Clínica, que aprobaron su realización.

Se incluyeron niños y niñas con infección por VIH de transmisión vertical, controlados en los hospitales participantes entre el 1 de marzo de 2006 y el 30 de junio de 2008. Los pacientes incluidos debían estar recibiendo tratamiento que incluyera IP o ITNAN, durante un mínimo de 4 semanas, en las dosis establecidas por las guías para el uso de ARV en infección pediátrica por VIH. Se seleccionaron los pacientes con independencia de la raza, la carga viral y el estadio inmunológico.

Se excluyeron del estudio los niños con infección por virus de la hepatitis C o B y con insuficiencia renal.

Obtención y procesamiento de las muestras

Las extracciones se realizaron en el laboratorio de cada hospital participante, en ayunas y antes de la toma de la siguiente dosis de medicación. Para evitar modificaciones en la adherencia habitual, no se informó a los niños y ni a los padres/tutores en qué extracción iban a determinarse las concentraciones de ARV.

Las muestras se procesaron en un laboratorio centralizado y se analizó la concentración plasmática de ARV en el momento predosis o concentración valle, salvo para efavirenz en que se determinó la concentración a las 12 h de la dosis anterior. La determinación de niveles de fármacos se realizó mediante una técnica de cromatografía líquida de alta eficacia, de fase líquida y detector ultravioleta, validada en el Laboratorio de Farmacocinética del Hospital Clínico de Barcelona³.

Tabla 1

Rangos terapéuticos establecidos para inhibidores de la proteasa y para inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

	C _{min} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)
Amprenavir	400 (<i>naive</i>) a 1.200 (experimentados)	No hay datos disponibles
Atazanavir	150	850
Indinavir ^{25,26}	100	10.000
Lopinavir	1.000 (<i>naive</i>) a 4.000 (experimentados)	10.000*
Nelfinavir ²⁷	800	No hay datos disponibles
Ritonavir ²⁸	2.100	No hay datos disponibles
Saquinavir	100	No hay datos disponibles
Darunavir	550	No hay datos disponibles
Tipranavir	20.500	No hay datos disponibles
Efavirenz ²⁹	1.000	4.000
Nevirapina ³⁰	3.000	No hay datos disponibles

C_{max}: concentración plasmática máxima; C_{min}: concentración plasmática mínima.

* Límite establecido para este estudio.

Para el estudio de los niveles plasmáticos, se tomaron como referencia los rangos establecidos como normales para adultos en distintos estudios^{4–6} y recogidos en www.hivpharmacology.com (tabla 1). Conforme a estos niveles de referencia, los resultados se clasificaron en 3 grupos: infraterapéuticos, normales y supratrapéuticos. No se incluyó en el análisis la concentración de ritonavir cuando éste era administrado en dosis no terapéutica (100 o 200 mg), como potenciador de otros IP.

Los niños se controlaron cada 3 meses en cada hospital, mediante entrevista clínica, exploración física y control analítico. El control de la adherencia al tratamiento se realizó, en cada visita, mediante cuestionario al paciente/tutor legal⁷ y recuento de comprimidos. El cumplimiento terapéutico se clasificó como bueno (toma de más del 90% de las dosis), regular (entre el 70 y el 90%) y malo (menos del 70%).

Análisis estadístico

Se controló la calidad de la información recibida, mediante la realización de un análisis exploratorio orientado a la detección de valores discrepantes, fuera de rango o ausentes.

Las variables se describieron mediante media, mediana y desviación típica (DT), en el caso de variables continuas, y frecuencia y porcentajes, en el caso de variables categóricas.

Para normalizar la distribución de la carga viral, se transformó en logaritmo decimal.

Se utilizaron análisis paramétricos como el test de la t de Student y ANOVA para comparar grupos. Asimismo, se aplicaron según el tamaño y condición de los grupos formados, análisis no paramétricos de rangos como el test de la U de Mann-Whitney o el análisis de variancia de Kruskal-Wallis.

Las curvas de supervivencia se realizaron con el método Kaplan-Meier y la comparación de éstas se realizó por el análisis de *Log-rank* (Mantel-Haenzel).

Todas las pruebas estadísticas se consideraron como bilaterales y se tomaron como valores significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 15.0.

Resultados

Características clínicas, analíticas y de tratamiento a la entrada en el estudio

Durante el período de estudio se incluyó un total de 129 pacientes, con edades comprendidas entre los 4 meses y los 18 años. Setenta y un pacientes eran niñas (55%) y 58 eran niños (45%). La edad media a la entrada en el estudio fue de 134,7 meses (DT de 54,3 meses) y el tiempo medio de seguimiento fue de 19,5 meses (DT de 6,1 meses). No se produjo ningún fallecimiento ni ninguna pérdida en el seguimiento.

Las características clinicoanalíticas a la entrada en el estudio se detallan en la [tabla 2](#).

En lo referente al régimen del TARGA que estaban recibiendo los pacientes a su entrada en el estudio, el tratamiento múltiple incluía, al menos, un IP en el 76,7% de los niños y, al menos, un ITNAN en el 47,3%. El tiempo medio del tratamiento ARV previo de

Tabla 2

Características basales clínicas, analíticas e inmunológicas de los pacientes incluidos en el estudio*

Niños	58 (45%)
Niñas	71 (55%)
Edad media (meses)	134,7 (DT: 54,3)
IMC medio(kg/m ²)	18,3 (DT: 3,5)
Estadio Tanner	
1	51 (39,5%)
2	20 (15,5%)
3	11 (8,5%)
4	8 (6,2%)
5	39 (30,2%)
Estadio inmunológico	
1	31 (24%)
2	36 (27,9%)
3	62 (48,1%)
Estadio clínico	
A	53 (41,1%)
B	37 (28,7%)
C	39 (30,2%)
Adherencia	
Buena	88 (68,2%)
Regular	29 (22,5)
Mala	12 (9,3%)
Hemoglobina (g/dl)**	13,3 (1,2)
Hematocrito (%)**	39,6 (3,6)
VCM (μm ³)*	87 (7)
Leucocitos (/mm ³)**	7.139 (2.239)
Linfocitos (/mm ³)**	3.005 (1.330)
Plaquetas (/mm ³)**	288.966 (84.750)
Creatinina (mg/dl)**	0,5 (0,15)
GOT (U/l)**	28 (10)
GPT (U/l)**	22 (13)
Colesterol (mg/dl)**	182 (42)
Col-HDL (mg/dl)**	56 (32)
Col-LDL (mg/dl)**	104 (35)
Triglicéridos (mg/dl)**	139 (97)
CD4 (mm ³)**	941 (552)
CD4 (%)**	30,7 (9,1)
CD8 (mm ³)**	1132 (571)
CD8 (%)**	38,6 (12,1)
Log ₁₀ CV*	2,34 (1,12)

Col-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Col-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DT: desviación típica; GOT: aminotransferasa glutámico oxalacética; GPT: aminotransferasa glutámica pirúvica; IMC: índice de masa corporal; Log₁₀CV: logaritmo decimal de la carga viral; VCM: volumen corpuscular medio.

* Valores expresados como valor absoluto y porcentaje (salvo que se indique lo contrario).

** Valor medio; entre paréntesis: desviación típica.

los pacientes era de 39,2 meses (DT de 35,5 meses). El tiempo medio con ITAN previo era de 40 meses (DT de 34,5 meses), con ITNAN era de 42,9 meses (DT de 36,9 meses), con IP era de 35,5 meses (DT de 29,7 meses) y con inhibidores de la fusión era de 23,5 meses (DT de 17,7 meses). Las muestras se obtuvieron una media de 12 h tras la última toma del fármaco (DT de 1,3 h), con un rango que oscilaba entre 9 y 16 h. No se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas en función del momento de recogida de la muestra.

En las 129 muestras obtenidas al inicio del estudio se determinaron un total de 155 niveles plasmáticos de ARV, 51 de ITNAN y 104 de IP. A su entrada en el estudio, 42 pacientes (27,1%) tenían niveles de ARV infraterapéuticos y 22 pacientes (14,2%) tenían niveles plasmáticos en rango supratapéutico. Sólo el 58,7% de los niños tenía concentraciones plasmáticas adecuadas. El tipo de nivel plasmático de cada fármaco se detalla en la [figura 1](#).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de ARV en función del sexo (p=0,32). En cuanto a la edad, se evaluaron las concentraciones plasmáticas de los ARV según el grupo de edad (menor de 1 año, 1–5 años, 5–10 años y mayor de 10 años) y se encontró que el grupo de pacientes menores de un año presentaba una prevalencia significativamente mayor que la esperada, de niveles infraterapéuticos (p=0,02) ([fig. 2](#)). Del mismo modo, los niños con estadio Tanner 1 presentaban mayor número de concentraciones plasmáticas bajas de ARV que el resto (p < 0,001). Paralelamente, el grupo de niños menores de un año tenía una carga viral mayor que el resto y las diferencias resultaron estadísticamente significativas al compararlos con los demás grupos de edad: 1–5 años (p=0,008), 5–10 años (p=0,003) y más de 10 años (p=0,003).

Características evolutivas de la cohorte

Durante los 28 meses de duración del estudio se realizó un total de 641 determinaciones de niveles plasmáticos de ARV, 421 concentraciones de IP y 220 concentraciones de ITNAN.

Los niños con niveles plasmáticos elevados consiguieron una carga viral indetectable en una mediana de 6,7 meses, frente a los 13,1 meses en el grupo de niveles adecuados y los 19,1 meses en el grupo de niveles bajos. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p=0,354) ([fig. 3](#)).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de concentraciones plasmáticas bajas y altas (p=0,035) y adecuadas y altas (p=0,024), en cuanto al tiempo en alcanzar un recuento de linfocitos CD4 superior o igual al 25%. De manera que el tiempo medio en alcanzar linfocitos CD4 superiores o iguales al 25% fue de 8,6 meses en niños con niveles plasmáticos altos, de 15,6 meses en niños con niveles adecuados y de 17,6 meses en pacientes con niveles bajos ([fig. 3](#)).

La carga viral se mantuvo durante todo el seguimiento más elevada en los niños con niveles plasmáticos bajos. El porcentaje de linfocitos CD4 era óptimo en el grupo de pacientes con concentraciones plasmáticas adecuadas.

El grupo de pacientes con mala adherencia presentaba niveles infraterapéuticos con mayor frecuencia y niveles adecuados con menor frecuencia que el resto de los grupos, de forma estadísticamente significativa (p < 0,001). Sin embargo, en el análisis de la evolución de niveles plasmáticos de ARV en función del tipo de adherencia al tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Los signos de lipodistrofia resultaron ligeramente superiores en el grupo de pacientes con niveles plasmáticos supratapéuticos (22,8%) que en el grupo con niveles infraterapéuticos (16,9%)

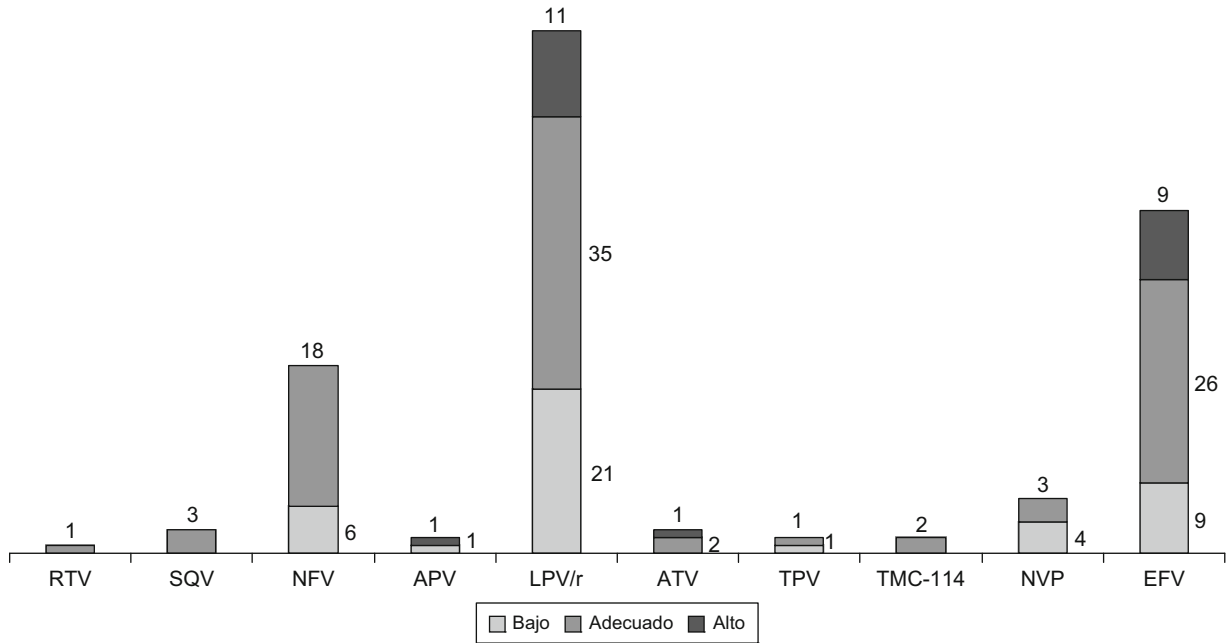


Figura 1. Distribución de las concentraciones plasmáticas de los distintos antirretrovirales, expresado como número de pacientes. APV: amprenavir; ATV: atazanavir; EFV: efavirenz; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TMC-114: darunavir; TPV: tipranavir.

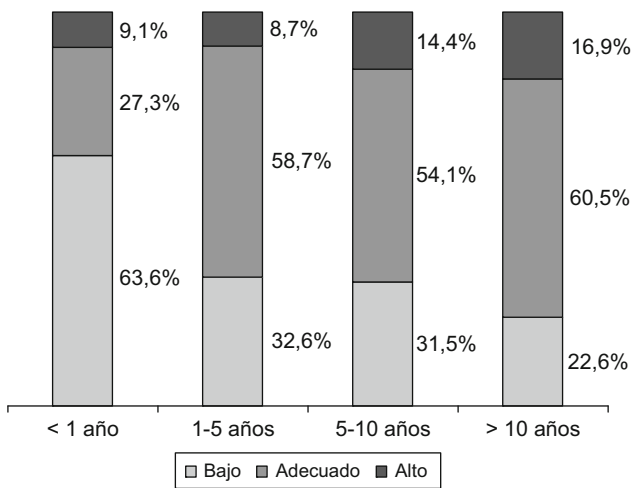


Figura 2. Niveles plasmáticos de antirretrovirales según los grupos de edad, expresado en porcentaje de pacientes.

y adecuados (20,5%) ($p=0,46$). Entre los pacientes con signos de lipodistrofia, los que tenían niveles supratrapéuticos de IP presentaban mayor porcentaje de lipodistrofia grave (38,1%) que los que tenían niveles adecuados (13,9%) o bajos (11,1%) ($p=0,039$).

De los pacientes tratados con atazanavir, la mediana de bilirrubina total fue de 1,2 mg/dl en los niños con concentración plasmática adecuada o infraterapéutica y de 2,5 mg/dl en los niños con concentración plasmática supratrapéutica ($p=0,037$).

Discusión

En el programa conjunto de las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud sobre el VIH/sida⁸ se estima que durante el año 2007 vivían en el mundo 2,5 millones de niños con sida.

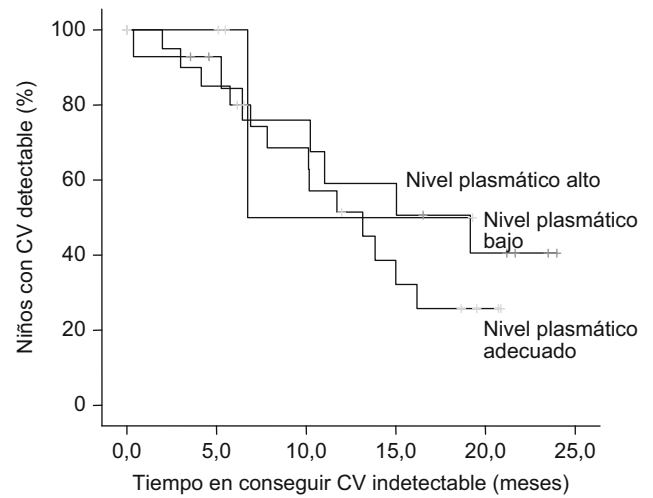
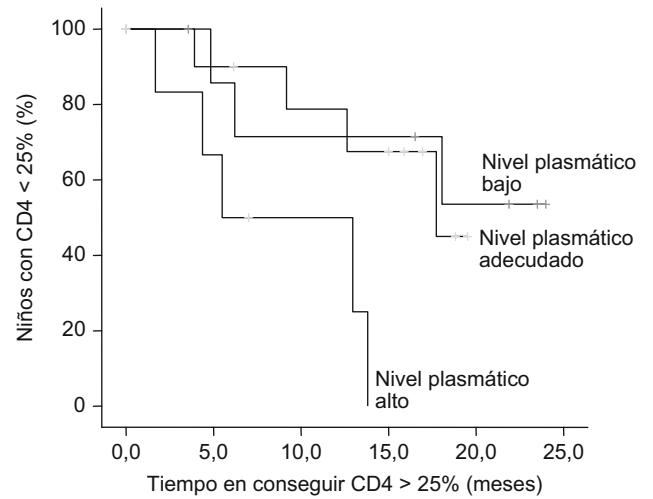


Figura 3. Curvas de supervivencia que analizan el tiempo en conseguir el porcentaje de linfocitos CD4 superior al 25% y carga viral indetectable.

Los niños con infección por VIH constituyen una categoría extremadamente heterogénea y los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos son limitados⁹. Todos los procesos farmacológicos sufren cambios a medida que el niño crece⁶ y la variabilidad es alta en la farmacocinética de IP y de ITNAN en la población pediátrica¹⁰. Los estudios farmacológicos realizados en niños demuestran, al igual que en adultos, una relación entre la concentración plasmática y la toxicidad y actividad antiviral^{11,12}.

En nuestra muestra hemos observado que los niños con niveles plasmáticos adecuados de ARV son los que mantienen mejores cifras inmunológicas. Asimismo, hemos encontrado que los niños con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas tardan más tiempo en alcanzar una carga viral indetectable y un porcentaje adecuado de linfocitos CD4 durante la evolución de la enfermedad. Precisamente estos datos analíticos se han descrito con anterioridad como los marcadores más precisos del pronóstico de la enfermedad^{13,14}.

Por otro lado, hemos hallado relación entre concentraciones supraterapéuticas de ARV y toxicidad clínica y analítica.

La mayoría de los investigadores coinciden en que los niños con VIH podrían ser objeto de una monitorización terapéutica de fármacos, debido a la impredecibilidad de las concentraciones plasmáticas basadas en la dosis administrada¹⁵. Sin embargo, existen muy pocos datos de estudios concretos¹⁶⁻¹⁸. Los resultados obtenidos de nuestro estudio ilustran la necesidad de conseguir concentraciones plasmáticas de ARV por encima de un umbral, para suprimir la replicación viral en los niños.

En cuanto a la influencia de otros factores en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y, por tanto, en el éxito del TARGA, no hemos encontrado una influencia del género, aunque sí de la edad. Los niños menores de un año presentaban con mayor frecuencia niveles plasmáticos infraterapéuticos, así como mayor carga viral. Esta relación fue descrita también por parte del estudio de Capparelli et al, que demostraron que las concentraciones plasmáticas de ARV eran menores y más variables en los niños menores de 2 años que en los niños mayores y en los adultos¹⁹. Del mismo modo, hemos encontrado una mayor frecuencia de niveles infraterapéuticos en los niños en estadio prepuberal. Probablemente, la maduración enzimática hepática, polimorfismos enzimáticos, cambios en la absorción intestinal y otros factores del desarrollo podrían justificar estos hallazgos.

A pesar de que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, una mala adherencia al tratamiento se asocia, en nuestro estudio, con mayor frecuencia de concentraciones plasmáticas infraterapéuticas.

En España se han realizado algunos estudios sobre la utilidad de la monitorización terapéutica de ARV para el tratamiento de pacientes con infección por VIH: el estudio de Rodríguez-Novoa con 56 pacientes²⁰, los realizados por Molto con 85²¹ y 117 pacientes²², y el de Casado con 59 pacientes²³. Todos ellos indican que la monitorización es útil. Sin embargo, ninguno de éstos se ha realizado en la población pediátrica. La actitud tomada por los facultativos encargados ante los distintos resultados analíticos fue distinta e individualizada en cada paciente, ya que no existen recomendaciones estandarizadas a este respecto.

Hasta donde podemos saber, nuestro trabajo es de los pocos, si no el único, realizado en la población infantil de forma multicéntrica en España. Este estudio tiene algunas limitaciones, como el escaso número de pacientes y la recogida de parte de los datos de forma retrospectiva. La falta de rangos terapéuticos de referencia para la edad pediátrica es otra limitación, común al resto de estudios de las mismas características. No obstante, la medición de concentraciones plasmáticas de ARV en niños podría resultar útil en casos con sospecha de toxicidad, fallo viral o problemas en el cumplimiento terapéutico.

La prevalencia encontrada en nuestro trabajo de niveles plasmáticos de ARV inadecuados es del 41,3% en niños. Podría existir, por tanto, un alto riesgo de supresión viral incompleta, especialmente en los niños pequeños, y esto podría conducir al desarrollo temprano de resistencias en este grupo de edad²⁴.

En conclusión, las concentraciones plasmáticas de ARV son infraterapéuticas con mayor frecuencia en los niños menores de un año o en estadio prepuberal de nuestro estudio. Este hallazgo se relaciona con mayor fallo viral y supone un reto importante en esta población, que requiere un tratamiento a muy largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por fondos de la Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España, fondos de Investigación Sanitaria (FIS PI061479), Red RIS RD06-0006-0035, Fundación Caja Navarra y Comunidad de Madrid (S-SAL-0159-2006).

Bibliografía

- De Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*. 2000;284:190-7.
- Ribera E, López-Cortés LF, Soriano V, Casado JL, Mallolas J. Therapeutic drug monitoring and the inhibitory quotient of antiretroviral drugs: Can they be applied to the current situation? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:55-67.
- Sarasa-Nacenta M, López-Pua Y, Mallolas J, Blanco JL, Gatell JM, Carne X. Simultaneous determination of the HIV-protease inhibitors indinavir, amprenavir, ritonavir, saquinavir and nelfinavir in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;757:325-32.
- Slish JC, Catanzaro LM, Ma Q, Okusanya OO, Demeter L, Albrecht M, et al. Update on the pharmacokinetic aspects of antiretroviral agents: Implications in therapeutic drug monitoring. *Curr Pharm Des*. 2006;12:1129-45.
- Van Rossum AM, de Groot R, Hartwig NG, Weemaes CM, Head S, Burger DM. Pharmacokinetics of indinavir and low-dose ritonavir in children with HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14:2209-10.
- Floren LC, Wiznia A, Hayashi S, Jayewardene A, Stanley K, Johnson G, et al. Nelfinavir pharmacokinetics in stable human immunodeficiency virus-positive children: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 377. *Pediatrics*. 2003;112:e220-7.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
- ONUSIDA, OMS. Situación de la epidemia de sida. [consultado 28/6/2009]. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_es.pdf; 2007.
- Fraaij PL, Van Kampen JJ, Burger DM, De Groot R. Pharmacokinetics of antiretroviral therapy in HIV-1-infected children. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:935-56.
- Fraaij PL, Bergshoeff AS, Van Rossum AM, Hartwig NG, Burger DM, De Groot R. Changes in indinavir exposure over time: A case study in six HIV-1-infected children. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:727-30.
- Van Heeswijk RP, Scherpbier HJ, De Koning LA, Heymans HS, Lange JM, Beijnen JH, et al. The pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected children. *Ther Drug Monit*. 2002;24:487-91.
- Burger DM, Bergshoeff AS, De Groot R, Gibb D, Walker S, Treluyer JM, et al. Maintaining the nelfinavir trough concentration above 0.8 mg/l improves virologic response in HIV-1-infected children. *J Pediatr*. 2004;145:403-5.
- 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;362:1605-11.
- Mofenson LM, Korelitz J, Meyer 3rd WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis*. 1997;175:1029-38.
- Van Rossum AM, Fraaij PL, De Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:93-102.

16. Rakhmanina NY, Van den Anker JN, Soldin SJ. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18:7–14.
17. Fletcher CV, Brundage RC, Rimmel RP, Page LM, Weller D, Calles NR, et al. Pharmacologic characteristics of indinavir, didanosine, and stavudine in human immunodeficiency virus-infected children receiving combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1029–34.
18. Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M, et al. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1336–9.
19. Capparelli EV, Sullivan JL, Mofenson L, Smith E, Graham B, Britto P, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in human immunodeficiency virus-infected infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:746–51.
20. Rodríguez-Novoa S, Morello J, Barreiro P, Maida I, García-Gasco P, Vispo E, et al. Switch from ritonavir-boosted to unboosted atazanavir guided by therapeutic drug monitoring. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:821–5.
21. Molto J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, Blanco A, et al. Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit.* 2007;29:648–51.
22. Molto J, Blanco A, Miranda C, Miranda J, Puig J, Valle M, et al. Variability in non-nucleoside reverse transcriptase and protease inhibitors concentrations among HIV-infected adults in routine clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:715–21.
23. Casado JL, Moreno A, Sabido R, Marti-Belda P, Antela A, Drona F, et al. A clinical study of the combination of 100 mg ritonavir plus 800 mg indinavir as salvage therapy: Influence of increased plasma drug levels in the rate of response. *HIV Clin Trials.* 2000;1:13–9.
24. Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C, Eley BS, Meyers TM, Smith PJ, et al. High prevalence of subtherapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:133–6.
25. Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, Ravaux I, Gallais H, Gastaut JA, et al. High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:374–7.
26. Langmann P, Zilly M, Weissbrich B, Desch S, Vath T, Klinker H. Therapeutic drug monitoring of indinavir in HIV-infected patients undergoing HAART. *Infection.* 2002;30:13–6.
27. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, Caumont A, Garrigue I, Morlat P, et al. Virologic response to nelfinavir-based regimens: Pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study). *AIDS.* 2002;16:1331–40.
28. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, González J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. N Engl J Med.* 1995;333:1528–33.
29. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2001;15:71–5.
30. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2001;15:1089–95.