ENCEFALOPATIA POR VIH EN EL NIÑO

José Antonio Muñoz Yunta

INTRODUCCIÓN

A finales del año 2000, habrá más de 10 millones de niños infectados en el mundo y parece ser que cada día se infectan 1000 niños. Siendo el principal mecanismo de infección el vertical, es decir, madre-hijo. España es el país occidental con mayor numero de niños infectados, se explica esta situación por la alta prevalencia de esta infección en mujeres en edad fértil. La utilización de la Zidovudina como antirretroviral durante el embarazo, parto y los primeros dias de vida del recién nacido ha reducido la tasa de transmisión vertical del VIH(1). Últimamente la aplicación del tratamiento combinado durante los embarazos se espera disminuir mucho mas la transmisión del VIH, para ello es fundamental identificar a las madres infectadas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DE CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN

La historia natural de la infección por el VIH en los niños ha permitido una nueva definición y clasificación (CDC, 1994), los criterios diagnósticos se ha modificado de acuerdo con los avances en los nuevos métodos diagnóticos, sin dejar en consideración la clínica y el estado inmunológico. De tal manera que en la actualidad disponemos de marcadores clínicos, biológicos y virológicos para diagnosticar y establecer el pronóstico. Unos de los mejores marcadores clínicos para el pronóstico es la edad del diagnóstico, por experiencia sabemos que los niños diagnosticados en los primeros meses de vida tienen menor supervivencia, el inicio precoz de la clínica y si es encefalopática y de tipo progresivo tienen peor pronóstico. Son marcadores clínicos de mal pronóstico: La encefalopatía progresiva, las infecciones bacterianas graves, la miocardiopatía, la hepatitis, el retraso pondoestatural y la candidiasis oral persistente. En cuanto a la encefalopatia progresiva, tienen peor pronóstico aquellos niños que desarrollan una afección piramidal precoz y altamente progresiva que llevan al niño a la tretraplejia espástica con opistótonos y puños cerrados con dedos encarcelados.

Los marcadores biológicos más importantes son el recuento de linfocitos T4 y T8 y el índice T4/T8. La disminución de los linfocitos T4 se correlaciona directamente con las infecciones oportunistas. (2). Los marcadores virológicos, es decir la carga viral (CV), están muy relacionados con el pronóstico de los niños infectados, los niños con CV alta evolucionan mucho más rápido su encefalopatia progresiva. A través de la cuantificación del RNA-VIH, en los niños infectados se puede observan el curso natural de la enfermedad. Las CV de estos niños aumentan expectacular-

mente después de nacer y alcanzan su pico entre el primer y segundo mes de vida de 318.000 a 256.000 copias RNA/ml respectivamente, tendiendo a estabilizarse hacia los 24 meses a 34.000 copias RNA/ml. Los Niños infectados prenatalmente, tienen niveles mayores en las primeras 24 horas. La CV es el mejor marcador en la actualidad para observar el pronóstico de los niños con encefalopatía. Una encefalopatia progresiva rápida puede tener niveles de RNA-VIH sobre los 3 meses de 724.000 copias/ml. El tratamiento con triple terapia antivirica realizada a tiempo puede colocar la carga viral a un numero de copias mínima y remitir parte de los síntomas graves de la encefalopatia progresiva. Existen algunos fenotipos vírales de peor pronóstico, como las cepas formadoras de sincitios y las de replicación muy elevada (hig/rapid)(3-4).

PATOGÉNESIS DE LA ENCEFALOPATÍA POR VIH

El VIH se caracteriza por un gran neurotropismo que está en relación con la heterogenidad génica del virus. El mecanismo por el cual el VIH invade el cerebro de los niños es un fenómeno aún poco conocido y puede variar de un niño a otro dependiendo probablemente de su estado de maduración cerebral. Se ha propuesto que los monocitos infectados procedentes de la circulación sanguínea anidarían en el cerebro, en los espacios de Wirchow-Robiw. También se ha especulado que los virus podrían penetrar en el cerebro por alteraciones en la barrera hematoencefálica, en forma de partículas libres o transportadas por células T. Otra de las propuestas avaladas por estudios posmorten, sugiere que el paso se produce a través de los plexos coroideos y las células endoteliales. Estos posibles mecanismos de invasión están actualmente en controversia. En las investigaciones iniciales se objetivó que el VIH infectaba directamente las células de origen mesodérmico (Macrófagos, microglía y células gigantes multinucledas), pero se disponía de pocos datos sobre la infección de las células de origen neuroectodémico (Oligodendrocitos, astrocitos y neuronas procesadoras de información).

En la actualidad gracias a las contribuciones de Epstein (1986) y Tardieu (1992), se sabe que las lesiones oligodendrocíticas, astrocíticas y neuronales ocurren durante la infección del cerebro de los niños por el VIH y que están inducidas por macrófagos infectados mediante varios mecanismos de neurotoxicidad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENCEFALOPATÍA

Los criterios diagnósticos de encefalopatía por el VIH en los niños fueron definidos en 19991 por los Aids Clinical Trials Groups, dependientes del National Institute of Health de EEUU. La presencia de uno de los siguientes criterios en un niño infectado, pero previamente normal es diagnóstico de encefalopatía. La presencia de dos o tres criterios en un niño infectado con exploración previa anormal es diagnóstico de encefalopatía progresiva.

1.- Disminución de crecimiento cerebral, persistente durante 2 meses, expresado como:

   a) Retraso en el crecimiento del perímetro craneal

   b) Atrofia progresiva en la exploración neuroradiológica

2.- Retraso en la adquisición de las funciones psicomotoras propias de la edad, persistente durante 1 mes.

3.- Demostración clínica de disfunción neurológica, persistente durante 1 mes y expresada cómo:

a) Alteración motora progresiva.

b) Alteraciones del comportamiento psicomotor en lactantes menores de 6 m.

La positividad de estos criterios puede estar influida por la existencia de una serie de cofactores de riesgo que contribuyen a la lesión neurológica. Entre ellos destacamos factores prenatales como la exposición intraútero de estos niños a heroína, cocaína, metadona, alcohol y otras drogas; falta de cuidados prenatales, mal nutrición y enfermedad materna durante el embarazo.

TIPOS DE ENCEFALOPATÍA

El VIH puede infectar el SNC provocando, meningoencefalitis aguda, leucoencefalopatía recurrente, demencia asociada al VIH o encefalopatía progresiva de la infancia. Secundariamente, el SN puede alterarse por infecciones oportunistas: bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias. Otras alteraciones en relación con la infección por VIH son los tumores primarios tipo linfoma y las metástasis secundarias de linfomas sistémicos además de los accidentes cerebrovasculares, las encefalopatías tóxico metabólicas y las encefalopatías propias al tratamiento con antiretrovirales. La demencia asociada no es frecuente en niños mayores.

Las alteraciones del sistema nervioso periférico como mielopatías, neuropatías desmielinizantes, mononeuritis, poliradiculoneuritis y miopatías deben hacernos sospechar siempre una alteración inducida por fármacos. Los cuadros clínicos mejoran al retirar el antiretroviral.

ENCEFALOPATÍA ESTÁTICA

Se caracteriza por manifestaciones leves que no progresan durante meses o años. Las manifestaciones clínicas más importantes son: retraso en el desarrollo (aunque no regresiones), déficits motores no progresivos y ocasionalmente, convulsiones. También debemos considerar problemas que no se evidencian hasta el segundo año de vida cómo alteraciones del lenguaje, cognitivas leves y déficits en el aprendizaje. En un principio sospechamos que las alteraciones neurológicas se debían al sufrimiento fetal agudo y otros cofactores de riesgo ya señalados en el punto anterior. Posteriormente pudimos comprobar que niños de la misma procedencia con un cociente de disfunción y de maduración completamente normal (Instrumentos de medida cuantitativa validados en nuestro medio para el estudio del desarrollo normal y anormal del niño) y sin alteraciones de riesgo excepto la infección por VIH, desarrollaban encefalopatía estática con un nivel de maduropatía ligera y sin evolucionar a encefalopatía progresiva. Estos niños no presentan microcefalia ni lesiones importantes asociadas a estudios neurorradiológicos convencionales.

ENCEFALOPATÍA PROGRESIVA

La encefalopatía progresiva es la presentación mas común en niños (30-50%). Se caracteriza por afectación del desarrollo en forma de paro y retroceso en el periodo de maduración con deterioro progresivo y déficit motor, este último es característico y determinado por iniciarse en el ámbito distal, es decir en los pies, observándose

una hipertonía distal que es evidenciada a las maniobras semiológicas del tono (disminución distal de la motilidad pasiva, aumento de la extensibilidad en los pies del pequeño), anomalía de actitud con pies en equinovaro, clonus bilateral agotable en su inicio para pasar a clonus persistente. Se incluyen en esta entidad los niños que presentan retraso en las adquisiciones, pérdida progresiva de las funciones motoras adquiridas y retardo del crecimiento del perímetro craneal, que puede evidenciarse precozmente a través de la T.C. y R.M. Por encima del sexto mes de vida aproximadamente, estos niños pueden presentar alteraciones de las grandes vías sensitivo-motrices, signos de rigidez extrapiramidal, opistótonos y rigidez extrema con signos de descerebración que son exacerbados ante estímulos sonoros pero con una gran disociación de parte de la actividad cognitiva. En ocasiones la tetraparesia espástica se asemeja a una maduropatía hipóxica perinatal grave. De hecho, la hipertonía progresiva en extremidades inferiores nos ayuda a hacer el diagnóstico diferencia con la parálisis cerebral infantil.

En los niños mayores y adolescentes, la encefalopatía se caracteriza por alteraciones cognitivas, motoras y del comportamiento. La clínica se inicia de una forma insidiosa con alteraciones de la atención, concentración y memoria, lo que conduce a un fracaso del aprendizaje. La exploración de la actividad superior del SNC de estos pacientes muestra bradipsiquia y, en algunas ocasiones depresión, manía o psicosis aguda. Puede existir también un cambio en la personalidad, irritabilidad, labilidad emocional y cambios en el comportamiento social. En la vertiente motora hallamos bradicinesia, incordinación, hipertonía, hiperreflexia con signos de afectación frontal y alteraciones motoras de las extremidades.

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

Hallazgos en la *Tomografía Axial Computerizada* (TAC)

- Atrofia cerebral
- Calcificaciones en los núcleos de la base
- Afectación de la sustancia blanca con bajo índice de atenuación.

Hallazgos en la *Resonancia Magnética* (RMN)

- Atrofia cerebral
- Lesión en los ganglios basales con disminución de la señal T2
- Lesión en la sustancia blanca con aumento de la señal T2

Aunque existen pocos estudios comparativos en niños, la TAC es más sensible que la RM en la visualización de las calcificaciones de los ganglios basales, mientras que la RM es más sensible en la demostración de lesiones en la sustancia blanca. Actualmente se realizan estudios en adultos infectados por VIH utilizando el análisis morfométrico cuantitativo en TAC y RM, lográndose medir exactamente el grado y patrón de la atrofia cerebral.

Hallazgos en el *SPECT*

Aunque los estudios con SPECT son numerosos, todos se han realizado en adultos.

- Defectos focales y multifocales de captación en el ámbito cortical
- Disminución de la captación de la sustancia gris subcortical, del tálamo y del lóbulo frontal.
- Asimetrías interhemisféricas.

Se han descrito alteraciones en la captación por SPECT en pacientes asintomáticos y con TC y RM normales. Ello sugiere que el SPECT puede ser la exploración más importante en neuroimagen en la actualidad.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

Aunque los criterios diagnósticos de encefalopatía están claros, el pediatra y el neuropediatra deberán ser muy cautos a la hora de realizar un diagnóstico de encefalopatía por VIH, ya que es necesario poseer un instrumento valido, que nos permita medir alteraciones neurológicas antes de que se establezca la encefalopatía específica, ya que estos niños pueden padecer cofactores de riesgo y sufrimiento de origen prenatal:

- Por exposición intraútero a drogas, infecciones, o bien de origen perinatal.
- Por hipoxia-isquemia de trabajo de parto o infecciones peri o postnatales.

La evaluación clínica la realizamos:

- Cocientes de neurología evolutiva:
  - Disfunción
  - Maduración
  - Integración
- Tests Psicométricos edad dependientes.

Evaluación mediante técnicas complementarias

Electroencefalograma: Se evidencia un enlentecimiento del ritmo basal, con aumento del enlentecimiento frontotemporal. Algunos autores encuentran aumento de la actividad paroxística que también hemos observado en nuestros pacientes pero sin correlato paroxístico clínico. Cuando se producen convulsiones clínicas debe de sospecharse infecciones asociadas.

Potenciales Evocados: Aunque los potenciales evocados auditivos en la infección o encefalopatía por VIH han sido ampliamente discutidos, numerosos autores defienden esta técnica y hallan alteraciones en forma de prolongación de las latencias interpico I-III o III-V. Nuestro grupo se ha interesado más por la estimulación magnética cortical en busca de detectar prematuramente la lesión de vía piramidal.

TRATAMIENTO

El SIDA pediátrico ha tenido por suerte dos periodos en cuanto a su tratamiento: Pre-Vancouver y Post-Vancouver.

En el primer periodo, es decir antes del Congreso de Vancouver la encefalopatía progresiva por infección VIH en niños se beneficiaba del tratamiento con antiretrovirales al igual que la demencia asociada a VIH de los adultos.

Los niños con encefalopatía progresiva grave presentaban frecuentemente espasticidad, requiriendo tratamiento ocupacional físico y entablillado apropiado para prevenir contracturas y lograr movilidad y función motora adecuada. Para facilitar estos tratamientos utilizábamos relajantes musculares farmacológicos tipo Baclofén. Nosotros obteníamos buena respuesta con la asociación Baclofén con Fenobarbital. En ocasiones se utilizaba bloqueo nervioso con etanol. El papel del logopeda puede ser importante en la disfunción de la formación del lenguaje y la producción del habla característica de estos niños.

Las infecciones oportunistas del SNC deben diagnosticarse y tratarse rápida y adecuadamente, al igual que las afecciones sistémicas, y debe realizarse un aporte nutricional adecuado.

Periodo Post-Vancouver, o de la politerapia, se ha conseguido y sobre todo en los dos últimos años convertir una infección mortal en una infección crónica, mejorando él pronostico de todos los enfermos en general y en especial la encefalopatia progresiva, logrando en estos pequeños mejorar mucho la calidad de su vida, por otra parte los programas preventivos multidisciplinarios han conseguido disminuir enormemente la encefalopatia en el niño. Según los conocimientos actuales, el tratamiento del niño infectado, debe ser, precoz, intenso y con politerapia mantenida, necesitando controles periódicos para averiguar de forma precoz si cumple los criterios para iniciar tratamiento antirretroviral y si ya lo esta recibiendo comprobar su eficacia, para ello es fundamental los estudios con carga viral y recuento de linfocitos T4.

Debe iniciarse tratamiento en los siguientes casos:

1. En niños con infección por VIH sintomática (en las categorías A, B, y C) o también cuando exista una inmunosupresión (categoría inmunológica 2 o 3), independiente de la edad y la carga viral

2. En niños de edad inferior a los 12 meses, con infección confirmada, e independientemente de su situación clínica, inmunológica y virológica. Estos niños tienen un grave riesgo como hemos dicho anteriormente de sufrir una encefaliopatia progresiva u otra enfermedad grave. Su identificación precoz permitirá iniciar precozmente la profilaxis y el tratamiento.

3. En los niños mayores de 12 meses con infección VIH asintomática, son el fin de evitar el descalabro inmonológico.

El tratamiento actual es siempre combinado debido a que ofrece mas ventajas que en la monoterapia: menor progresión de la enfermedad, mejoría clínica de su encefalopatía mejoría de la supervivencia, mayor supresión de la viremia y retraso en la aparición de mutantes. Los niños identificados como infectados a pesar de recibir zidovudina, como profilaxis de la transmisión vertical, deberán también recibir tratamiento combinado.

Se recomienda por los infectólogos un régimen de 3 fármacos: 2 análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (NITI) y 1 inhibidor de la proteasa(IP) ó 1 inhibidor de la transcriptasa no nucleosido (NNITI). Los IP están contraindicados en los menores de 3 meses y debe utilizarse la combinación de 2 NITI (ZDV-ddI, ZDV-3TC, ddI-d4T, d4T-3TC) junto con 1 NNITI como la nevirapina. Todos los fármacos tienen una presentación en solución oral. La combinación AZT-ddI-nevirapina ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz, seguro y bien tolerado administrándose en las primeras semanas de vida habiendo conseguido la disminución de la encefalopatia progresiva (5-6).

BIBLIOGRAFIA

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al.Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 339:1173-1180

2. PizzoPA, Wilfert C and the Pediatric AIDS Siena Workshop (June 4-6 1993). Markers and Determinants of Disease Progressions in Children with HIV Infection. J Accquir Immune Syndr 1995;8:30-44.

3. PizzoPA, Wilfert C and the Pediatric AIDS Siena Workshop (June 4-6 1993). Markers and Determinants of Disease Progressions in Children with HIV Infection. J Accquir Immune Syndr 1995;8:30-44.

4. Borkowsky W, Krasinski K, Cao Y, Ho D, Pollack H, Moore T, Chen S, Allen M, Tao PT. Correlation of perinatal transmission of human inmunodeficiency virus tipo 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. Pediatr Infect Dis J 1994;125:345-351.

5. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robienson J, Stechenbrg B, Lamson M, Cort S, Sullivan JL. Combination teatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1997;336:1343-1349.

6. Luzuriaga K, Mcmanus M, Britto P, Lindsey J, Smith B, Mofenson L, Sullivan JL for the PACTG 356. Early combination aantiretroviral therapy of vertical HIV-1 infection: viral kinetics and control f viral replication. 5 th Coference on Retrovirus and opportunistic infections. February 1-5,1998.Chicago.Abst 12.

7. PENTA News. Pediatric European Network for Treatment of AIDS. Autumn 1999

Tabla I.

FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES

1- Inhibidores de la transcriptasa inversa

A.- Análogos de los nucleósidos (NITI):

- ZIDOVUDINA (AZT, ZDV, Retrovir®)
- DIDANOSINA (ddl, Videx®)
- ZALCITABINA (ddc, Hivid®)
- ESTAVUDINA (D4T, Zerit®)
- LAMIVUDINA (3TC, Epivir®)
- ABACAVIR (1592U89)

B.- No análogos de los nucleósidos:

- DELAVIRDINA DLV, Rescriptor®)
- NEVIRAPINA (NVP, Virainmune®)
- LOVIRIDE
- EFAVIRENZ

2- Inhibidores de la proteasa:

- NELFINAVIR (Viracept®)
- RITONAVIR (Norvlr®)
- INDINAVIR (Crixivan®)
- SAQUINAVIR (Invirase®)

NOTAS

TABLA II.

DETALLES DE MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES ACTUALES PARA NIÑOS. (PENTA NEWS. Nº3)

Nombre	Dosis diaria	Toxicidades mayores	Otros comentarios
NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS – NRTI's			
Zidovudine	Oral 360 mg/m2/día (divide TDS o BD) Dosis de Neonatal 2mg/kg 6 cada hora IV 120 mg/m2 6 cada hora o 20 mg/m2/hora	Neutropenia, anemia, nausea, dolor de cabeza, miopatía (raro)	Grandes cantidades de jarabe no son bien toleradas en los niños. Dosis dobles para HIV encefalopáticos
Didanosine (ddI, dideoxyinosine, Videx)	180-240 mg/m2/día (diariamente o BD) < 60kg 200mg BD o 400mg OD	Pancreatitis (dosis relativa), neuropatía periférica (dosis relativa), diarrea y dolor abdominal, electrolitos anormales, pigmentación retinal (no común)	Estable estacionaria suspensión de 30 días en la nevera. La suspensión esta mejor tolerada que las tabletas. Deben de tomarse 1 hora antes de la comida o 2 horas después
Zalcitadine (ddC, HIVID, didexycytidine)	0.03 mg/kg/día (dividir TDS o BD) Adultos 0.75 mg TDS	Dolor de cabeza, trastorno GI, neuropatía periférica, pancreatitis raro en los niños, toxicidad hepática, ulceras orales	Pequeñas cantidades bien tolerada. Algunas evidencias de que la biodisponibilidad puede ser reducida en los niños, esp. Con las comidas.
Stavudine (d4T, Zerit)	2 mg/kg/día (divide TDS o BD) <60 kg 40 mg BD	Dolor de cabeza, trastorno GI, erupción cutánea, neuropatía periférica y pancreatitis (no común)	Grandes cantidades de suspensión, las cápsulas abiertas son bien toleradas. Mantener la solución refrigerada. Estable por 30 días.
Lamuvidine (3TC, Epivir)	8 mg/kg/día (divide BD) En neonatos <30 días 2mg/kg dadas 12 cada hora <60 kg 150 mg BD	Dolor de cabeza, dolor abdominal, pancreatitis, neuropatía periférica y neutropenia, LFT anormal (todas raras) Ocasional erupción cutánea	Bien tolerada Almacenar la solución a la temperatura de la habitación (uso un mes después de abrirlo)
Abacavir (ABC, GW 1592U89, Ziagen)	16 mg/kg/día (divide BD) Adultos 300 mg dados dos veces al día	3-5% pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad, fiebre, malestar, mucosidad, +/- sarpullidos, usualmente en las primeras 6 semanas	Se pueden dar con la comida. Jarabe bien tolerado. ADVERTIR A LOS PADRES DE UNA REACCIÓN HIPERSENSIBLE.
NON NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS – NNRTI's			
Nevirapine (NVP, Viramune)	3-400 mg/m2/día (OD o BD) Comenzar con 120 mg/m2/día una vez al día por 2 semanas y entonces aumentar en 3-400 mg/m2/día si no hay erupción cutánea	Erupción cutánea 5-10 puede ser tratada, pero PARAR si surgen signos de Stevens-Johnson. Elevados enzimas del hígado. Induce citocromo P450. Interacciones del medicamento! Decrece la concentración de inhibidores de proteasa.	Puede darse con la comida. Pocos datos con el uso con PI. Práctica en incremento con la dosis PI en un 30%. Potencial para las interacciones.
Efavirenz (EFV, DMP 266, Sustiva)	Limitados PK – Peso 10-15kg- 200mg 15-20kg- 250mg; 20-25kg- 300mg; 25-33kg- 350mg; 33-40kg- 400mg; >40kg- 600mg. Una vez diaria	Erupción cutánea, toxicidad en el SNC, somnolencia, sueño anormal, "Spacey kids". Interacciones del medicamento.	La dosis se toma mejor por la noche. El jarabe estará disponible pronto.
Delavirdine (DLV, Rescriptor)	Dosis pediátrica desconocida. Adultos 400mg/ 3 veces al día	Dolor de cabeza, fatiga, erupción cutánea. Interacciones del medicamento.	Tabletas dispersables pueden disolverse en agua – cola
PROTEASE INHIBIDORES – PI's			
Indinavir (IDV, Crixivan)	No utilizar en RN. 500mg/m2/dosis dada cada 8 horas. Adultos 800mg cada 8 horas	Nausea, hiperbilirrubinemia (10%), calculo renal (4%), anemia hemolitica, Lípido anormal y metabolismo de glucosa	Tomar con el estomago vacío. Formula del jarabe disponible. Avisar injerencia re fluido +++
Ritonavir (RTV, Norvir)	800mg/m2/dia (dividir BD) Comenzar con 250mg/m2/dosis cada 12 horas e incrementar sobre los 5 días. 900mg/m2/dia en niños	Trastorno GI, parestesia perioral, dolor de cabeza, incremento de los enzimas del hígado, incremento de hemorragia en hemofílicos, lípidos anormales y metabolismo de glucosa	Tomar con la comida pero tiene un sabor liquido amargo. Puede ayudar tomarlo con mantequilla de cacahuete seguida de salsa de chocolate o queso. Interacciones de la droga.
Saquinavir (SQV – SGC Fortovase)	90-110mg/kg/día (dividir TDS) Adultos 1800mg/día (dividir TDS)	Erupción cutánea, dolor de cabeza, Trastorno GI, incremento de hemorragia en hemofílicos, lípidos anormales y metabolismo de glucosa	Darse con la comida. Fotosensibilidad al sol. Pobre biodisponibilidad pero aumento con ritonavir – se requieren bajas dosis. Interacciones del medicamento
Nelfinavir (NFV, Viracept)	90-110mg/kg/día (dividir BD/TDS) Los adolescentes necesitan > que las dosis en adultos. Tabletas trituradas, en polvo disponible	Suave/ diarrea moderada Vómitos, erupción cutánea, lípidos anormales y metabolismo de glucosa	Tomar con la comida, interacciones del medicamento
Amprenavir (APV, 141W94)	20mg/kg/día (dividir BD	Trastorno GI, lípidos anormales y metabolismo de glucosa	Gran cantidad de jarabe-sabor amargo. Interacción del medicamento. Cápsulas de gran tamaño (150mg) o necesidad de tomar muchas pequeñas (50mg)