

# Efectividad de la terapia antirretroviral en niños con infección por VIH-1. Corte transversal

M.ªI. González Tomé, J.T. Ramos Amador, J.M. Sánchez Granados, S. Guillén, P. Rojo y J. Ruiz Contreras

Servicio de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

## Introducción

Hay pocos estudios transversales que muestren la situación actual de los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Estos estudios serían muy útiles para determinar cómo están nuestros pacientes clínica e inmunovirologicamente, las terapias que reciben en la actualidad y la toxicidad asociada.

## Objetivos

Realizar un análisis descriptivo de la situación clínica, inmunológica y virológica de los pacientes con infección por VIH-1, seguidos hasta enero del 2002 en un hospital terciario, y analizar las terapias antirretrovirales que reciben en la actualidad.

## Material y métodos

Se realizó un corte transversal de los niños con infección por el VIH-1 seguidos hasta enero de 2002 en la Consulta de Inmunodeficiencias del Hospital 12 de Octubre. La evaluación de todos los pacientes fue clínica y analítica. Se analizaron los últimos recuentos de CD4. Se consideraron indetectables aquellos pacientes con carga viral inferior a 300 copias/ml en el último control.

## Resultados

Se analizaron 66 niños con infección por el VIH-1, seguidos hasta enero de 2002. Todos salvo uno, de transmisión desconocida, adquirieron la infección por transmisión vertical. La mediana de edad fue de 111 meses (rango, 18-216). Veinte niños se encuentran en categoría C.

La mediana de CD4 fue de  $953 \pm 497$  células/ $\mu$ l (límites, 276-3.137), el 28%  $\pm$  8 (límites, 12-42). En cuanto al tratamiento uno de los pacientes no recibía tratamiento, cuatro recibían biterapia con dos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa y 61 en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Veintisiete niños (44%) se encontraban en su primer ciclo de TARGA, 23 en el segundo y 11 habían recibido tres o más ciclos. Treinta y siete de

los 61 pacientes que recibían TARGA tenían una carga viral inferior a 300 copias/ml.

## Conclusión

La mayoría de nuestros pacientes han recibido varios regímenes de tratamiento, si bien actualmente no todos reciben terapia antirretroviral. De los que reciben TARGA, el 56% tiene una carga viral indetectable. En contrapartida, se están observando nuevas complicaciones asociadas al tratamiento.

## Palabras clave:

Terapia antirretroviral. TARGA. VIH. Niños. Efectividad. Corte transversal.

## EFFECTIVENESS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-1 INFECTED CHILDREN. A CROSS-SECTIONAL STUDY

### Introduction

There are few cross-sectional studies describing the current situation of HIV-1-infected children. Such studies would be useful to determine patients' clinical and immunologic and virologic status, currently prescribed therapies and their associated toxicity.

### Objectives

To perform a descriptive analysis of the clinical, immunologic and virologic status of HIV-1-infected children followed-up in the pediatric unit of a tertiary hospital and describe the current antiretroviral therapies used to treat them.

### Material and methods

A cross-sectional study was performed. Data were collected from all HIV-1-infected children followed-up until January 2002 in a large pediatric referral hospital (*Hospital 12 de Octubre* in Madrid). Clinical evaluation and laboratory investigations were scheduled to be performed every 3 months. The most recent CD4 and plasma viral lo-

**Correspondencia:** Dra. M.ªI. González Tomé.  
Servicio de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre.  
Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.  
Correo electrónico: maribelgt@hotmail.com

Recibido en diciembre de 2003.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2004.

ads were evaluated. Viral loads were considered undetectable when there were less than 300 copies/ml at the last evaluation.

## Results

Sixty-six HIV-1-infected children who were followed-up to January 2002 were analyzed. All the children acquired the infection through vertical transmission except one, in whom the mode of transmission was unknown. The median age was 111 months (18-216). Twenty children were category C. The median CD4 cell count was 953 cells/mm<sup>3</sup> (276-3137), 28% ± 8 (12.42). One child was receiving no therapy, four were on combination therapy with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and 61 were receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). Twenty-seven children (44%) were receiving the first HAART regimen, 23 the second, and 11 had already been switched more than twice. Overall, 37 of the 61 patients receiving HAART had an undetectable plasma viral load.

## Conclusions

Most children in our study had gone through several antiretroviral regimens, although not all children were being treated with HAART. Fifty-six percent of the patients with HAART had an undetectable plasma viral load. However, new complications associated with this therapy have begun to appear.

## Key words:

*Antiretroviral therapy. HAART. HIV. Children. Effectiveness. Cross-sectional study.*

## INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la zidovudina (AZT) como primer fármaco antirretroviral hasta hoy se han experimentado grandes cambios en el tratamiento antirretroviral y en la evolución de los pacientes. La introducción de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), primero en monoterapia y posteriormente en biterapia, condujo a una mejoría clínica de los pacientes y a un descenso tanto de la mortalidad como de las manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad. Sin embargo, hasta la introducción de los inhibidores de proteasa (IP) en 1996 no se produjo realmente un cambio llamativo y esperanzador en la evolución de la enfermedad<sup>1-3</sup>.

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), también conocido como HAART (*highly active antiretroviral therapy*) ha representado un antes y un después en la historia natural de la infección. Por TARGA se entiende el conjunto de terapias antirretrovirales constituidas por tres o más fármacos, que permiten suprimir la replicación viral hasta niveles indetectables. Esta terapia puede incluir dos o más ITIAN, junto con un no nucleósido (ITINN) y/o uno o dos IP.

No obstante, aunque la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una enfermedad crónica han aparecido nuevos retos y dificultades. Las complicaciones asociadas al tratamiento están

originando un cambio en el planteamiento del mismo, de manera que hoy se tiende a ser más conservador. Las tendencias a la hora de tratar han variado no sólo en diferentes países, sino también dentro del mismo país. De ahí que hayamos realizado un estudio transversal de nuestros pacientes para valorar las terapias utilizadas en la actualidad, su eficacia y los efectos beneficiosos y perjudiciales derivados del tratamiento antirretroviral.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un corte transversal de los niños con infección por el VIH-1 seguidos hasta enero de 2002 en la Consulta de Inmunodeficiencias del Hospital 12 de Octubre. Dicho hospital es terciario y centro de referencia para el VIH.

La evaluación de todos los pacientes fue clínica, con revisiones cada 3 meses y analítica, mediante la realización trimestral de CD4 y carga viral en plasma. Se consideraron los diferentes estadios clínicos e inmunológicos según la clasificación de los CDC<sup>4,5</sup>. En cuanto a la carga viral se consideraron indetectables los pacientes que presentaron en el momento del corte una carga viral en plasma inferior a 300 copias/ml mediante la técnica AmpliCor de Roche Diagnostics, con independencia de la previa. La adherencia al tratamiento se valoró a partir de la entrevista clínica realizada por psicólogas a los cuidadores y al niño, cuando éste era capaz de colaborar. Se elaboraron cuestionarios de cumplimiento y de calidad de vida propios, a partir de las recomendaciones establecidas por el Grupo Español para el Estudio del Sida, Sociedad Española de Pediatría y PNS (GESIDA/SEP/PNS) y el grupo GEEMA<sup>6,7</sup>. Los datos obtenidos se cotejaron con las curvas de adherencia, remitidas por el servicio de farmacia de nuestro hospital. Estas curvas se elaboran considerando la medicación que se lleva cada paciente y las fechas de recogida. Se valoró también la carga viral del paciente, de manera que si ésta era inferior a 300 copias/ml, se consideraba un dato indicativo más de cumplimiento correcto del tratamiento. Se consideró un buen cumplimiento cuando el paciente había recibido al menos el 90% de las dosis prescritas.

Los datos se expresan en mediana y rango o media con desviación estándar. El análisis estadístico y el procesamiento de los datos se llevó a cabo mediante el programa Staviw de McIntosh. Se siguió una estadística descriptiva simple.

## RESULTADOS

Hasta enero de 2002, 66 niños con infección por el VIH-1 eran seguidos en nuestro hospital. Todos salvo uno, del que se desconoce el modo de contagio, adquirieron la infección por transmisión vertical. Además, todos eran de raza blanca, salvo una niña africana. Fueron seguidos desde el nacimiento 21 niños. La mediana de edad en el momento de corte fue de 111 meses (límites,

TABLA 1. Clasificación de los pacientes según su carga viral en el momento del corte

Carga viral (log)	Número de pacientes
< 2,4 log	37
2,4-3 log	12
3-4 log	7
4-5 log	8
> 5 log	2

TABLA 2. Tipo de TARGA

Tipo de TARGA	Número de pacientes
3 ITIAN + 2	2
2 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP	3
2 ITIAN + 2 IP	2
1 ITIAN + 1 ITINN + 2 IP	9
2 ITIAN + 1 ITINN	3
1 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP	13
2 ITIAN + 1 IP	29

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos;  
ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos;  
IP: inhibidores de la proteasa.

TABLA 3. Registro de los fármacos utilizados

Fármaco	Número
<i>ITIAN</i>	
Estavudina	37
Lamivudina	21
Didanosina	19
Zidovudina	8
Abacavir	6
<i>ITINN</i>	
Efavirenz	16
Nevirapina	9
<i>IP</i>	
Nelfinavir	40
Saquinavir gel blando	9
Saquinavir gel duro	2
Lopinavir	7
Amprenavir	5
Ritonavir	4
Indinavir	1

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos;  
ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos;  
IP: inhibidores de la proteasa.

18-216). La mediana de edad al diagnóstico fue de 24 meses  $\pm$  31 (límites, 1-140). En cuanto a la categoría clínica, 35 (53%) se encuentran en categoría A, 11 en B y 20 en C. De los 20 que se incluyen en este último grupo, 15 presentaban encefalopatía, dos tuvieron neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), dos infecciones bacterianas graves repetidas y un linfoma de Burkitt. De

los 15 pacientes que presentaron encefalopatía, sólo dos no han recuperado la deambulación. Dentro de la categoría inmunológica, 28 se clasifican en el estadio 3 (43%), 21 en estadio uno y 17 en dos. En la actualidad, se ha retirado la profilaxis primaria para *P. jiroveci* a 39 niños y la secundaria a tres. La mediana de CD4 fue de  $953 \pm 497$  cél./ $\mu$ l (límites, 276-3.137), que en porcentajes arroja una mediana de  $28\% \pm 8$  (límites, 12-42). La mediana de carga viral fue de  $3,7 \pm 5,5$  log. Treinta y siete tenían una carga viral inferior a 300 copias/ml (2,4 log); todos ellos recibieron TARGA (tabla 1).

En cuanto al tipo de tratamiento, uno de los pacientes no recibía tratamiento, cuatro recibían terapia con dos ITIAN, 45 terapia con tres fármacos, 14, cuatro fármacos y dos, cinco. De los que reciben TARGA, la combinación más utilizada fue la compuesta por dos ITIAN y un IP (29/61), seguidos de la combinación de un ITIAN más un ITINN más un IP (tabla 2).

Al inicio de TARGA, la mediana de edad fue de 63 meses  $\pm$  43 (límites, 1-158), siendo el tiempo medio de tratamiento con TARGA de 45 meses  $\pm$  14 (límites, 13-71). Veintisiete niños (44%) se encuentran en su primer ciclo de TARGA, 23, (38%) en el segundo ciclo y 11 (18%) han recibido tres o más ciclos.

La media de tiempo entre el primer y el segundo ciclo fue de 18 meses, entre el segundo y el tercero 47 meses y entre el tercero y el cuarto, 14 meses.

Dentro de los fármacos, los más usados fueron los ITIAN, seguidos de los IP y, en tercer lugar, los ITINN. En cuanto al fármaco más utilizado dentro de las diferentes familias destacan: estavudina (d4T) (37/91) entre los ITIAN; efavirenz (EFV) (16/25), entre los ITINN y nelfinavir (NFV) (40/68) entre los IP (tabla 3).

Del 88% de los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral, el 61% presentaba buena adherencia (refieren cumplimiento total en los 7 días previos al control médico y recogen la medicación puntualmente). El 59% de estos pacientes tenían además carga viral indetectable.

## DISCUSIÓN

No hay demasiados estudios transversales que muestren el estado actual de los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, resultan muy útil para aproximarnos de manera más objetiva al estado clínico, inmunológico y virológico de estos pacientes y su relación con el tratamiento antirretroviral previo y actual<sup>8</sup>.

En nuestra serie, aunque la mayoría se encuentran asintomáticos en la actualidad, hasta el 30% están en estadio clínico C. De los 15 pacientes que presentaron encefalopatía, sólo dos no recuperaron la deambulación, mientras que en todos los demás se ha observado una clara mejora de las habilidades motoras, persistiendo en la mayoría de los casos una discreta espasticidad. En cuanto a las capacidades intelectuales, también han mejorado enormemente y hoy cuentan con un grado notable de autono-

mía, si bien hemos observado, con cierta frecuencia, problemas de déficit de atención. Las infecciones bacterianas graves son ahora más inusuales y el paciente que presentó linfoma de Burkitt está en remisión completa.

Al analizar el estado inmunológico, el 42% se clasifican en un estadio 3, si bien, si se reclasificasen teniendo en cuenta el porcentaje de CD4 actuales, el 75% de los pacientes se clasificaría como 1 y sólo el 6% como 3.

Además se ha observado un descenso de las infecciones oportunistas y no se ha producido ninguna de clase C en los últimos años. La retirada de profilaxis secundaria para *P. jiroveci* en pacientes con buen control inmunoviroológico se planteó a partir de los datos obtenidos por otros grupos<sup>9,10</sup>. Así, se retiró la profilaxis primaria para *P. jiroveci* en 39 niños y la secundaria en tres, sin que se haya registrado ningún caso tras esto.

La mejoría clínica e inmunológica de todos estos pacientes, así como el descenso en la mortalidad, se encuentra claramente relacionada con el inicio de la terapia TARGA, lo que pone de manifiesto la importancia del tratamiento antirretroviral<sup>2,3,11-15</sup>. En nuestra cohorte, el último niño falleció en 1997.

En cuanto al control virológico, a pesar de que en la mayoría de los estudios se alcanza una proporción de enfermos con carga viral indetectable del 30 o 40% tras el primer ciclo de TARGA, en nuestro estudio el porcentaje se eleva al 56%<sup>16</sup>. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que este porcentaje no es comparable con otros estudios observacionales, o ensayos clínicos, dada la heterogeneidad de los pacientes. En nuestra cohorte, 12 pacientes han recibido tres o más ciclos de TARGA y en 16 niños fue necesario recurrir a combinaciones que incluían más de tres fármacos para su mejoría. Las causas de fracaso virológico fueron, fundamentalmente, mala adherencia y/o mala tolerancia, especialmente con los primeros IP. En contraposición, existen 4 niños en biterapia con dos ITIAN, que presentan cargas virales inferiores a 1.000. Todo ello pone de manifiesto una gran variabilidad y, en definitiva, la diferente gravedad de estos pacientes.

Al analizar las terapias utilizadas vemos cómo la mayoría (61/66) reciben terapia TARGA. La opción más habitual es la combinación triple (45/61), constituida en 29 casos por dos ITIAN y un IP. El ITIAN más usado es la d4T, que se ha mantenido como fármaco activo, en la mayoría de los casos desde el inicio de su administración dada su potencia y su bajo perfil de resistencias. No se ha observado ningún caso de toxicidad metabólica asociada a análogos o lactacidemia asintomática. Sin embargo, sí es muy frecuente la presencia de atrofia grasa en los niños que lo reciben, sobre todo de la grasa facial, persistiendo incluso en 2 pacientes que recibían dos ITIAN, incluyendo d4T y un IP, en los que se cambió el IP por nevirapina con el fin de mejorar la lipodistrofia. Sí se observó, sin embargo, una mejoría del perfil lipídico (resultados pendientes de publicación). Por ello, en la actualidad, a

pesar de ser un fármaco bien tolerado y efectivo para el control del virus, se intenta evitar su uso en terapias iniciales en el niño.

La AZT es por hoy el menos utilizado, fundamentalmente por problemas de resistencias, ya que la mayoría lo recibieron en monoterapia.

De los ITINN, EFV es el más usado (16/23). La tolerancia fue buena y las alteraciones del sueño poco llamativas, de manera que no se ha tenido que suspender por efectos adversos en ningún paciente. La nevirapina también se ha usado con cierta frecuencia (9/23). La tolerancia ha sido correcta y tampoco hubo que suspenderla por efectos adversos, incluyendo el exantema. Por último, entre los IP, el más usado es el nelfinavir. La tolerancia ha sido buena. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea, presente en la mayoría de los niños que lo reciben, si bien es bien tolerado y no ha provocado la suspensión en ningún caso. El lopinavir potenciado con ritonavir (Kaletra), a pesar de su reciente introducción, constituye el tercer IP más usado, y se utiliza sobre todo en niños con fracaso virológico y experiencia previa con IP. En nuestro estudio, 5 de los 6 pacientes que lo reciben tienen carga viral indetectable, salvo uno, que recibe 5 fármacos y que ha presentado múltiples fracasos terapéuticos por mala adherencia. Aunque inicialmente, dado su mal sabor, lo rechazan, posteriormente la tolerancia es buena.

Otro de los pilares fundamentales en la terapia antirretroviral es la adherencia<sup>14</sup>. La mayoría de los pacientes pediátricos que reciben triple terapia estándar, toman al día alrededor de 6 a 7 comprimidos cada 12 h o bien 6 comprimidos más una solución que, además, en muchas ocasiones sabe mal. La mejora de este aspecto resulta vital para que el tratamiento antirretroviral sea óptimo. Por ello, se están intentando elaborar complejos que incluyan dos o tres antirretrovirales, favoreciendo así su cumplimiento. El problema es que sólo pueden administrarse en niños mayores, que cuenten con más peso, pues sólo existe formulación en comprimidos. Otra alternativa es la prescripción de fármacos que pueden administrarse una vez al día, como la didanosina (ddI) o EFV. Si bien todavía existen dudas sobre la adecuación en niños del uso de lamivudina (3TC) una vez al día, o la dosis correcta de tenofovir, otros fármacos como la emtricitabina (FTC), muy semejante al 3TC, se introducirá en breve, lo que facilitará la elaboración de estas pautas.

Otro aspecto que cabe destacar es que aunque la mayoría de los pacientes reciben su primer régimen de TARGA, el 38% ya está en el segundo régimen y el 18% en el tercero o más. Llama la atención que, al contrario de lo que muestran la mayoría de los estudios, según los cuales el tiempo de duración de la efectividad de la terapia se reduce en los siguientes regímenes, en nuestro estudio el tiempo que transcurre entre el segundo régimen y el tercero es mayor que entre el primero y el segundo. Esto

podría explicarse, quizá, porque los pacientes recibieron fármacos nuevos, más eficaces para el control de la replicación viral y con más conocimiento de la farmacocinética, al contrario de los que se utilizaron más precozmente, o bien porque en ese momento no se disponía de otras opciones terapéuticas, lo cual obligaba a mantener la misma terapia.

En la actualidad, no todos los problemas están resueltos, ya que si bien se ha conseguido controlar la progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos, este tratamiento lleva asociado una serie de efectos deletéreos cada vez más descritos, como el síndrome lipodistrófico y la alteración del metabolismo óseo. El síndrome lipodistrófico se caracteriza por una serie de alteraciones en la distribución de la grasa corporal, que pueden acompañarse de alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Esto conlleva una hiperlipemia y una resistencia periférica a la insulina, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, lo cual ya se está viendo en adultos con infección por el VIH. En cuanto al metabolismo óseo, tanto en niños como en adultos se ha observado una mayor incidencia de osteopenia y osteoporosis. En nuestra serie, el 40% de los pacientes presentaba una disminución de la densidad mineral ósea<sup>17</sup>. Algunos de estos aspectos se han relacionado con el uso del tratamiento antirretroviral, en particular con algunos ITIAN, como la d4T y con los IP, aunque no hay datos definitivos. En lo que a la lipodistrofia se refiere el 24% de nuestros pacientes presentan signos clínicos<sup>17</sup>. La lipodistrofia es más evidente en adolescentes y, en ocasiones, distorsiona su imagen corporal por lo que se convierte en un elemento negativo asociado al tratamiento, que puede favorecer su abandono. Dado que los niños reciben durante más tiempo tratamiento antirretroviral, se postula que las consecuencias futuras de estas alteraciones podrían ser mucho mayores que en los adultos, ya que también lo es el tiempo de exposición al tratamiento y de infección<sup>18-22</sup>. Existen pues muchos interrogantes en torno a este tema. Con el fin de minimizar estos problemas, en pacientes con buen control inmunoviroológico se están realizando simplificaciones de tratamiento, sustituyendo el IP por nevirapina, EFV o abacavir (ensayo clínico en curso), que parecen ser efectivas, como muestran algunos estudios<sup>23-25</sup>. Otra estrategia que se está llevando a cabo en este momento es la interrupción programada de tratamiento<sup>26</sup>. Los resultados a largo plazo de estas opciones están pendientes de comprobar. Por todos estos problemas, hoy día se tiende a retrasar el inicio de la terapia antirretroviral.

Nuestro estudio desea destacar la situación actual de nuestros pacientes en un momento concreto. Estos datos han permitido ver los cambios que han experimentado con respecto al pasado y servirán como referencia para ver su evolución en los años próximos. Naturalmente presenta una serie de limitaciones, como son que se trata de

una muestra relativamente pequeña; es un corte transversal y como tal tiene carácter descriptivo, pero no permite establecer relaciones estadísticas y, por último, que nuestro hospital es centro de referencia y nuestros datos pueden no ser aplicables a otras poblaciones.

En conclusión, la terapia antirretroviral ha supuesto un gran avance para el control de la infección por el VIH, lo que se ha traducido en el aumento de la supervivencia y una clara mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, aunque los datos son esperanzadores, no cabe duda de que el camino por recorrer todavía es largo. La mejora en la presentación, posología y la reducción de los efectos secundarios asociados a la terapia antirretroviral son ahora uno de los objetivos prioritarios, que esperamos se vayan resolviendo en los próximos años. Por ello, a la hora de plantear el tratamiento debemos poner en la balanza los riesgos y los beneficios. Esto, asociado al mejor conocimiento de las complicaciones metabólicas y al desarrollo de nuevos antirretrovirales, irá probablemente modificando las recomendaciones vigentes. Todo ello justifica una evaluación periódica de nuestros pacientes, determinando las ventajas y los inconvenientes de las tendencias existentes, lo que ayudaría a perfilar el tratamiento más adecuado para cada caso y cada tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, González C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734.
2. 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.
3. Sánchez Granados JM, Ramos Amador JT, González Tomé MI, Rojo P, Ruiz Contreras J, Fernández de Miguel S, et al. Impact of HAART on the morbidity and mortality in Spanish HIV-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:863-7.
4. Centers for Diseases Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1993;41:17.
5. Centers for Diseases Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43:1-10.
6. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEE-MA Study. *GEEMA Study Group. AIDS* 2002;16:605-13.
7. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEP/PNS para mejorar adherencia al tratamiento antirretroviral. Sociedad de Farmacia Hospitalaria y Plan Nacional contra el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39.
8. Phillips AN, Grabar S, Tassie J-M, Costagliola D, Lundgren JD, Egger M, for the EUROSIDA, for the EUROSIDA, the French Hospital Database on HIV and the Swiss HIV Cohort Study Groups. Use of observational databases to evaluate the effecti-

- veness of antiretroviral therapy for HIV infection: comparison of cohort studies with randomized trials. EuroSIDA, the French Hospital Database on HIV and the Swiss HIV Cohort Study Groups. *AIDS* 1999;13:2075-82.
9. Soriano V, Dona C, Rodríguez-Rosado R, Barreiro P, González-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:383-6.
  10. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med* 1999;340: 1301-6.
  11. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ* 1997;315:1194-9.
  12. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13: 1933-42.
  13. CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HA-ART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000;1158-9.
  14. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satterm G. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection *N Engl J Med* 2001;338:853-60.
  15. Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352: 1725-30.
  16. 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.
  17. Rojo Conejo P, Ramos Amador JT, García Piñar L, Ruano Fajardo C, Sánchez Granados JM, González Tomé M<sup>ª</sup>I, et al. Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad. *An Pediatr* 2004; 60:249-53.
  18. Vigano A, Mora S, Testolin C, Beccio S, Schneider L, Bricalli D, et al. Increased lipodystrophy is associated with increased exposure to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:482-9.
  19. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22: 77-84.
  20. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:405-10.
  21. Cossarizza A, Pinti M, Moretti L, Bricalli D, Bianchi R, Troiano L, et al. Mitochondrial functionality and mitochondrial DNA content in lymphocytes of vertically infected human immunodeficiency virus-positive children with highly active antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *J Infect Dis* 2002;185: 299-305.
  22. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, Renzetti F, Manzoni P, Vanzulli A, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2415-22.
  23. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al. CNA30017 Study Team Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001;15:1517-26.
  24. McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, Rathore M, Álvarez A. First Pediatric Switch Study Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003;111:e275-81.
  25. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirera G, Ruiz L, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002;16:1383-9.
  26. Gibb DM, Duong T, Leclezio VA, Walker AS, Verweel G, Dunn DT. Collaborative HIV Paediatric Study Steering Committee. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:446-50.