

# Toxicidad de fármacos antirretrovirales en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

E. Núñez Cuadros, M.ªJ. Mellado Peña, M. Rivera Cuello, M. Penim Fernández, R. Piñeiro Pérez, M. García-Hortelano, M.ªJ. Cilleruelo Ortega, J. Villota Arrieta y P. Martín-Fontelos

Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid. España.

En la actualidad, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños es una enfermedad crónica con un excelente pronóstico a largo plazo, pero que precisa tratamiento combinado con fármacos antirretrovirales de por vida. Sin embargo, la mejoría en la calidad de vida está limitada por los efectos secundarios de los fármacos; el más importante es la predisposición a un síndrome de toxicidad metabólica más o menos completo con: hiperlipidemia, lipodistrofia, resistencia a la insulina, acidosis láctica, osteopenia, hipertensión arterial y toxicidad específica de órganos como riñón, hígado, sistema nervioso central (SNC) y médula ósea. El riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta y la previsible alteración en la masa ósea definitiva son el coste metabólico más importante que hay que pagar por la supervivencia a largo plazo. Aunque muchas de estas alteraciones pueden tratarse adecuadamente, las interacciones farmacológicas, las intolerancias y el elevado número de pastillas ponen en riesgo el correcto cumplimiento, esencial para asegurar la eficacia terapéutica.

Presentamos en este artículo a cuatro pacientes pediátricos que describen un abanico de posibilidades de toxicidad metabólica en niños infectados por el VIH, así como un enfoque práctico del tratamiento terapéutico.

## Palabras clave:

*VIH. Antirretrovirales. Toxicidad. Tratamiento.*

## ANTIRETROVIRAL DRUG TOXICITY IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTED CHILDREN

**Paediatric Human Immunodeficiency Virus infection (HIV) nowadays is a chronic disease with an excellent long term prognosis, but lifelong combined antiretroviral treat-**

**ment is required. However, an improved quality of life in this population is limited by adverse drug effects. The highest risk of treatment toxicity is developing a complete metabolic syndrome including: Hyperlipemia, lipodystrophy, insulin resistance, lactic acidosis, osteopenia, hypertension, and specific system and organ toxicity, such as the kidney, liver, CNS or bone marrow.**

The risk of cardiovascular disease adult life and also definitive bone mass damage are the most significant metabolic costs that have to be paid for increased survival. Most of these toxicities were able to be adequately treated but, pharmacological interferences, patient intolerance and the high number of drugs are the problems that limit the adherence to treatment, which is essential for a good therapeutic efficacy.

In this article, we present four HIV paediatric patients who presented with almost the whole range of metabolic toxicities, and a practical overview of therapeutic management.

## Key words:

*HIV. Antiretrovirals. Toxicity. Treatment.*

## INTRODUCCIÓN

Con la introducción de los nuevos regímenes de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha producido un aumento de la supervivencia de estos pacientes<sup>1</sup>, transformando la infección en una enfermedad crónica con un excelente pronóstico. Sin embargo, los fármacos antirretrovirales no están exentos de efectos secundarios, toxicidad e interacciones con otras medicaciones. Éste es el coste metabólico que hay que

**Correspondencia:** Dra. E. Núñez Cuadros.  
Servicio de Infectología Pediátrica.  
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya.  
Avda. Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga. España.  
Correo electrónico: esmeraldanunez@hotmail.com

Recibido en diciembre de 2007.  
Aceptado para su publicación en febrero de 2008.

pagar para conseguir una mayor esperanza y calidad de vida.

Actualmente, la edad media de los niños infectados verticalmente es de 13 años en la cohorte pediátrica de Madrid<sup>2</sup>, lo que refleja, además de una gran duración de la enfermedad, múltiples regímenes terapéuticos<sup>3</sup> y una gran exposición acumulativa a fármacos antirretrovirales que previsiblemente continuará por el carácter crónico de la enfermedad.

Las complicaciones metabólicas descritas en adultos son las mismas que aparecen en los niños<sup>4,5</sup>, implicándose además de TARGA, el propio VIH y la respuesta inmunológica del sujeto, como responsables en su patogenia. Las más importantes son:

- Redistribución anómala de la grasa corporal: lipodistrofia morfológica.
- Hipercolesterolemia a expensas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y/o hipertrigliceridemia.
- Síndrome de lipodistrofia (SLD): hiperlipidemia asociada a lipodistrofia
- Resistencia periférica a insulina, hiperinsulinemia y diabetes.
- Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica.
- Defecto en la mineralización ósea, osteoporosis y fracturas patológicas.

Se ha imputado al TARGA la responsabilidad de las primeras alteraciones metabólicas descritas y las más frecuentes en niños: lipodistrofia e hiperlipidemia<sup>6,7</sup> y más tarde la alteración del metabolismo de hidratos de carbono<sup>8</sup>, toxicidad mitocondrial<sup>9</sup> y alteraciones en el metabolismo del hueso<sup>4,5,10</sup>. La mayoría de ellas no son clínicamente visibles al principio y su valoración es únicamente analítica o detectada por técnicas de imagen; sin embargo, resultan preocupantes, pues no se conoce qué repercusión van a tener en el futuro. Uno de los aspectos menos conocidos es la alteración del metabolismo óseo, que puede comenzar en la niñez o en la pubertad, mantenerse en la adolescencia y persistir en la edad adulta, y es un reto planteado en el tratamiento de niños infectados por el VIH. Recientemente se ha comunicado que el TARGA que incluye inhibidores de la proteasa (IP) puede estar asociado con la aparición precoz del síndrome metabólico en niños<sup>11</sup> que predispone a un futuro riesgo cardiovascular.

Se ha descrito, además, toxicidad específica por algunos IP que pueden dejar alteraciones permanentes, como nefropatía en caso de tenofovir (TDF) o indinavir (IDV) e hipertensión arterial con IDV o lopinavir (LPV)<sup>12,13</sup>. Se han confirmado interferencias importantes de los IP que pueden potenciar toxicidad de fármacos de uso habitual en la práctica pediátrica como antihistamínicos y corticoides<sup>14</sup>.

Por tanto, muchos de estos factores que determinan toxicidad metabólica en niños infectados por el VIH abocan a la exposición a factores de riesgo cardiovascular, a veces imposible de suprimir. La importancia que puede tener en esta población de alto riesgo el tratamiento profiláctico con dieta y hábitos de vida saludables es de tal magnitud, que debe formar parte del tratamiento sistemático del niño infectado desde los primeros meses de vida y antes aun de que pueda indicarse una terapia con antirretroviral.

Presentamos a cuatro niños infectados por el VIH que reflejan un abanico de toxicidad metabólica y las actitudes diagnósticas y terapéuticas utilizadas, aportando un repaso clínico de los efectos de los antirretrovirales como del tratamiento terapéutico general y específico de las alteraciones metabólicas secundarias al TARGA.

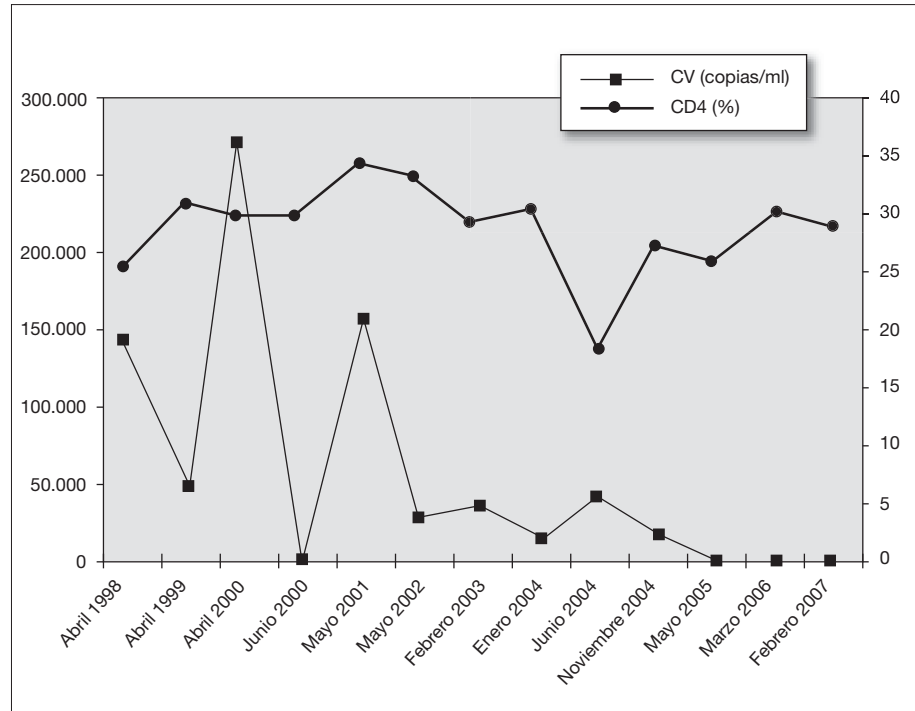
## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Niña de 13 años con infección vertical del VIH estadio A3 (nadir CD4 10%). Inició TARGA en 1997: lamivudina (3TC) + estavudina (d4T) + nevirapir (NFV). Por fallo virológico y resistencia a antirretrovirales, se modificó en 2001: didanosina (ddI) + d4T + abacavir (ABC) + efavirenz (EFV), desarrolló lipoatrofia facial y periférica e hiperlipidemia que no mejoraron con dieta y ejercicio. Debido a la escasa respuesta inmunoviroológica, se intensificó terapia: d4T + ABC + EFV + ritonavir (RTV) con buena respuesta. A los 6 meses presenta colesterol (377 mg/dl) y triglicéridos (1.523 mg/dl) y, debido al excelente control inmunoviroológico, se decidió la interrupción temporal de TARGA para normalizar los valores lipídicos; 16 meses más tarde se evidenció caída de los linfocitos cooperadores inductivos (CD4), que obligó, en 2005, a reiniciar el TARGA con ddI + ABC + lopinavir/ritonavir (LPV/r) dados los datos de multiresistencia. En 2006 de nuevo se constató colesterol (597 mg/dl) y triglicéridos (367 mg/dl) y se decidió tratamiento compasivo combinando ezetimiba (10 mg/24 h) + gemfibrozilo (300 mg/12 h) y modificar la pauta antirretroviral sustituyendo LPV/r por atazanavir (ATV). Tras 6 meses con hipolipemiantes presenta colesterol (225 mg/dl) y triglicéridos (238 mg/dl), sin efectos secundarios con carga viral (CV) indetectable y CD4 del 30% (fig. 1). Diagnóstico: síndrome de lipodistrofia morfológico y metabólico grave secundario a TARGA.

### Caso 2

Niña de 12 años coinfectada verticalmente por el VIH y virus de la hepatitis C (VHC) estadio A2 (nadir CD4 del 27%). Inició TARGA en 1999: azidotimidina (AZT) + 3TC + IDV. En 2002, por fallo terapéutico cambió a d4T + ddI + EFV. En 2005, tras constatar escasa recuperación inmune y guiados por el test de resistencia, se modificó a



**Figura 1.** Evolución inmunoviroológica del caso clínico 1. CD4: linfocitos cooperadores inductivos; CV: carga viral.

LPV/r + ABC + 3TC, tratamiento que se mantiene en la actualidad. En 2006, tras pegarle una patada a un balón, cayó al suelo. En la radiografía de cadera se objetivó arrancamiento de la espina iliaca anteroinferior (fig. 2). En el momento de la fractura ósea la paciente presentaba buen estado nutricional y sin menarquia, CD4 de 379 (23%), CV de 4.078 copias/ml (3,61 log), ácido láctico, hormonas tiroideas, perfil hepatorenal, desoxipiridinolina, 1,25-dihidroxi-vitamina D, 25-hidroxi-vitamina D, hormona paratiroidea (PTH) y osteocalcina normales. La fosfatasa alcalina ósea era de 90,86  $\mu\text{g/l}$ . Densitometría femoral por rayos X: T score  $-1,5$  y de columna lumbar: T score  $-1,9$ . Conversión a valores de referencia de Z score: normales. Tratamiento: reposo hasta conseguir la recuperación. Diagnóstico: fractura patológica sin osteopenia secundaria a VIH-VHC y TARGA.

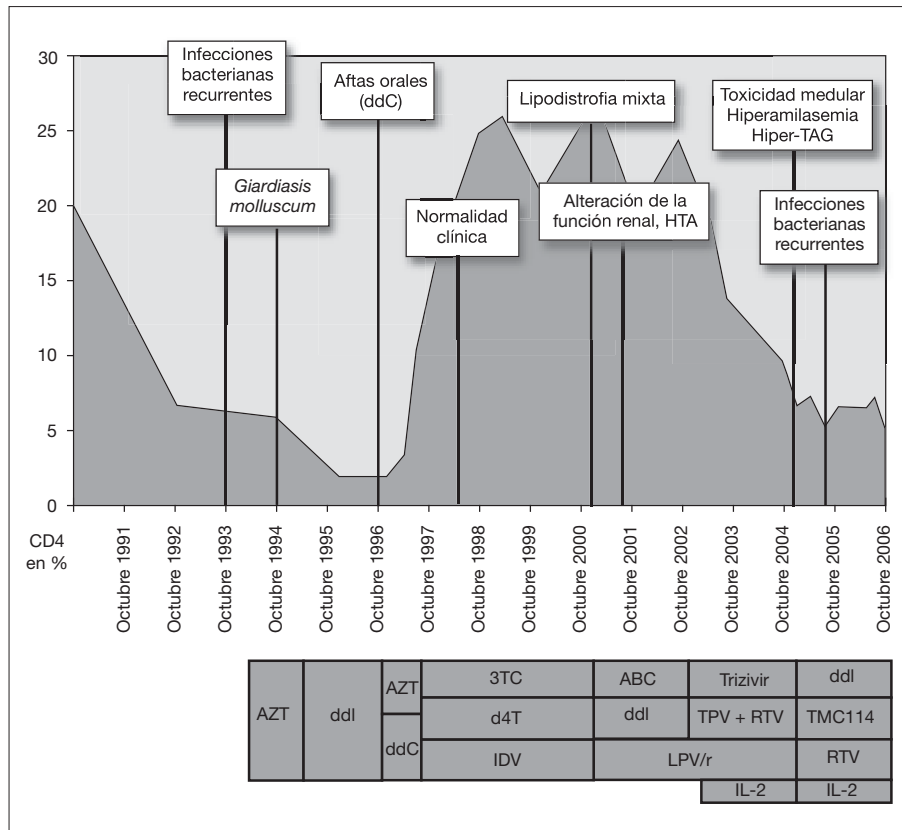
### Caso 3

Varón, hijo de prostituta de Cabo Verde, diagnosticado a los 2 años de infección vertical del VIH-2 estadio B3 (nadir CD4 del 2%). Recibió, en 1993, monoterapia con zidovudina (ZDV); en 1994-1995, monoterapia con ddI y, en 1996, biterapia con ZDV + zalcitavina (ddC). En 1997-2000 inició TARGA con 3TC + d4T + IDV y, tras 4 años, presentó caída importante de CD4, por lo que se cambió, en 2000-2002, a ABC + ddI + LPV/r. En 2002-2005, por fracaso inmunológico grave, se intensificó terapia con AZT + 3TC + ABC + tripanavir/ritonavir (TPV/r), pero, valorando la escasa respuesta inmune, se asoció interleucina 2 durante 12 meses sin conseguir respuesta. Desde 2006 está en tratamiento compasivo con



**Figura 2.** Radiografía de cadera del caso clínico 2. Avulsión de espina iliaca anteroinferior.

TMC114/r + ddI, guiados por test de resistencia, hasta la actualidad (fig. 3). Durante el primer tratamiento con TARGA (3TC + d4T + IDV) desarrolló lipodistrofia mixta: hipertrofia central + lipoatrofia facial y de extremidades inferiores y dislipidemia moderada, con concentraciones de colesterol y triglicéridos inferiores a 300 mg/dl y, además, se manifestó hipertensión arterial (HTA) con valores de desviación estándar (DE) superiores a 2 para edad/sexo y talla, confirmándose con estudio Holter-TA de 24 h e iniciando terapia con enalapril. Presentó alteración de función renal: hipostenuria y leucocituria; creatinina, 1,3 mg/dl; aclaramiento de creatinina, 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; filtrado glomerular, 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El análisis



**Figura 3.** Evolución clínica, inmunológica (CD4 en porcentaje) y terapéutica del caso clínico 3. ABC: abacavir; AZT: azidotimidina; CD4: linfocitos cooperadores inductivos; ddC: zalcitavina; ddl: didanosina; d4T: estavudina; HTA: hipertensión arterial; IDV: indinavir; IL-2: interleucina 2; LPV/r: lopinavir/ritonavir; RTV: ritonavir; TAG: hipertrigliceridemia; TPV: tripanavir; 3TC: lamivudina.

sis de orina de 24 h presentó valores de proteinuria de 87 mg/día y microalbuminuria de 51 mg/día. La eco Doppler renal, la tomografía computarizada (TC) abdominal, la arteriografía y el estudio del sistema renina-angiotensina fueron normales. Se suspendió IDV y, a los 3 meses de la retirada, la función renal se normalizó, pero persistió la HTA. Diagnóstico: nefropatía tubulointersticial e HTA por IDV, síndrome de lipodistrofia mixto por TARGA.

**Caso 4**

Niño de 13 años con infección vertical por el VIH estadio B3 (nadir CD4 del 12%) que inició TARGA a los 5 años. En 1997 recibía ZDV + ddl + IDV, pero, por intolerancia a ZDV, se cambió en 1997-1999 a d4T + ddl + IDV. Al no poder controlar la CV se decidió intensificar a d4T + ddl + RTV + saquinavir (SQV) en 1999-2000, pero por intolerancia a SQV nos vimos obligados, en 2000-2001, a sustituir la asociación de los 2 IP por un no análogo (d4T + ddl + EFV). Al año del tratamiento, tras múltiples rebrotes de CV y descenso de CD4, se decidió volver a IP y asociarlo a una terapia menos tóxica (LPV/r + ABC + 3TC), que se ha mantenido desde 2001 hasta la actualidad con buen control inmunoviroológico. A los 12 años comenzó con cuadros de broncospasmo grave recurrente por sensibilización a inhalantes, por lo que se administraron por vía inhalatoria broncodilatadores y corticoides. A las 7 semanas de estar recibiendo fluticasona

250 µg/12 h, con un peso de 42 kg, acudió a urgencias por presentar cuadro de astenia, vómitos y diarrea de 24 h de evolución. Presentó fenotipo cushingoide y signos de deshidratación y ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal se realizó hemograma, bioquímica, coprocultivo, estudio del eje corticosuprarrenal (hormona adrenocorticotropa [ACTH] basal < 10 pg/ml, cortisol basal < 1 mg/dl) y test de Synacthen alterado, que confirman el diagnóstico. En el coprocultivo se aisló *Salmonella* C1. Se ingresó, administró antibiótico y se inició tratamiento con 6-metil-prednisolona parenteral. La evolución clínica y analítica fueron satisfactorias. Se sustituyeron los corticoides inhalados como terapia de mantenimiento del asma por antagonistas de leucotrienos, continuando con TARGA con excelente evolución. Diagnóstico: síndrome de *cushing* iatrogénico secundario a aumento de exposición a corticoides exógenos por interferencia medicamentosa entre fluticasona y RTV e insuficiencia suprarrenal por supresión del eje, desencadenada por cuadro infeccioso de salmonelosis.

**DISCUSIÓN**

Los primeros trabajos pediátricos que demuestran las alteraciones del metabolismo lipídico en niños infectados por el VIH aparecen a finales de la década de 1990 y, casi simultáneamente, se describe la existencia de alteraciones morfológicas en la distribución de la grasa corpo-

ral. Aunque están implicados múltiples factores, entre ellos el propio VIH, los estudios confirman que es el empleo de TARGA el factor más determinante y responsable tanto de la redistribución de grasa como del trastorno de los lípidos<sup>15-17</sup>. Posteriormente, se describen otras alteraciones metabólicas asociadas también con TARGA en niños: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, toxicidad mitocondrial y, más recientemente, alteraciones en el metabolismo del hueso<sup>5,10,18</sup>. El síndrome de lipodistrofia que asocia dislipidemia con alteración de la distribución corporal es, con mucho, la toxicidad metabólica secundaria a TARGA que con más frecuencia se describe en los niños<sup>6,7</sup>.

El caso 1 es un caso típico de una adolescente de 13 años con infección, con exposición acumulativa y prolongada a TARGA y con el agravante, como en otros casos históricos cuando escaseaban los antirretrovirales, del empleo habitual de fármacos más tóxicos como asociación d4T + ddI, que era la regla. Se ha descrito que los fenómenos más graves de lipodistrofia morfológica se asocian con la mayor duración del TARGA, con la pubertad y con el uso de d4T<sup>19-21</sup>, todos ellos presentes en nuestra paciente. En este caso, a pesar de realizar medidas higiénico-dietéticas y modificaciones de los antirretrovirales, llegando incluso a la interrupción del mismo, precisó finalmente fármacos hipolipidémicos. En niños hay poca experiencia con gemfibrozilo y sólo debe utilizarse cuando los triglicéridos superan los 500 mg/dl por el riesgo de pancreatitis y cuando han fracasado otras estrategias. Los fibratos no están exentos de efectos secundarios, miositis o toxicidad medular; por ello, su uso en niños debe limitarse a indicaciones muy concretas<sup>22,23</sup>. Existen publicaciones en adultos tanto en infectados por VIH como en pacientes con dislipemias familiares que asocian ezetimiba con estatinas o fibratos con buenos resultados<sup>24,25</sup> (tabla 1). No existe experiencia pediátrica que valore la eficacia de esta asociación, de ahí la actitud expectante en nuestra paciente.

El caso 2 es el de una adolescente con fractura patológica de cadera tras un traumatismo mínimo, con marcadores de remodelación ósea, función tiroidea, perfil hepatorenal y estado nutricional normales. Cualquiera de ellos si hubiese estado presente, podría haber sido responsable de la fractura. La etiología de estas alteraciones es multifactorial y pueden intervenir la propia infección del VIH, el tratamiento antirretroviral y factores generales como la malnutrición, hipogonadismo, etc.<sup>5,26</sup>. En niños y adolescentes infectados por el VIH con TARGA se ha demostrado que no se alcanza un adecuado pico de masa ósea<sup>10</sup>. En nuestro caso, la densitometría de cabeza y cuello femoral estaban dentro del rango de la normalidad, por lo que se desestimó el tratamiento con bifosfonatos, que es el único tratamiento posiblemente eficaz en casos de osteopenia. Posiblemente, la infección por el VIH en una niña cercana a la pubertad o incluso la coinfección con el VHC puedan haber desempeñado un papel en la patogenia de la fractura<sup>18,27</sup>.

El caso 3 presentó lipodistrofia mixta y la lipohipertrofia<sup>28</sup> se atribuyó a IDV y la lipoatrofia, principalmente a d4T<sup>21</sup> y a la asociación d4T + ddI<sup>29</sup>. La nefropatía tubulointersticial se relacionó claramente con el uso prolongado de IDV<sup>12,30</sup> con normalización de las pruebas analíticas tras la retirada. No obstante, este paciente continúa presentando proteinuria y leucocituria tras el uso de fármacos nefrotóxicos como cotrimoxazol, y este daño renal le limita además para opciones terapéuticas de antirretrovirales con probable toxicidad renal como tenofovir. La HTA en artículos en adultos se ha asociado con IDV<sup>31</sup> e, inicialmente, creemos que fue el responsable del desencadenamiento de la misma en nuestro paciente que respondió a tratamiento con enalapril, y se pudo disminuir la dosis a la mitad una vez suspendido el IDV. Sin embargo, no podemos retirarlo totalmente porque persisten cifras de presión arterial elevadas. Otros factores implicados en el desarrollo de HTA pueden ser: esencial, familiar, raza negra, etc., que podrían explicar esta situación.

TABLA 1. **Indicaciones, efectos secundarios y contraindicaciones de fármacos hipolipidémicos usados en pacientes con infección por VIH**

Fármacos	Indicación	Efectos secundarios	Comentarios
Estatinas	> Efecto sobre COL Pravastatina: > 8 años, dosis: 20-40 mg/día Atorvastatina: > 10 años, dosis: 10-20 mg/día	Rabdomiólisis (se agrava con uso concomitante de fibratos)	Lovastatina y simvastatina no deben usarse con IP NFV y EFV pueden disminuir la concentración de pravastatina hasta el 40%
Fibratos	> Efecto sobre TG Poca experiencia en pediatría (sólo TG > 500 mg/dl) Dosis: 150-300 mg/12 h	Miositis Toxicidad medular	Evitar combinación estatinas + fibratos
Ezetimiba	Similar efecto COL/TG Seguro y eficaz en > 10 años Dosis: 10 mg/día	Escasos y leves Síntomas gastrointestinales Mialgias	Estudios en adultos con ezetimiba + estatinas y ezetimiba + fibratos

COL: colesterol; EFV: efavirenz; IP: inhibidores de la proteasa; NFV: nelfinavir; TG: triglicéridos.

El caso 4 es un ejemplo claro de cómo la cronicidad de la infección por el VIH hace que las interacciones farmacológicas de los antirretrovirales adquieran cada vez mayor importancia y, por otro lado, el aumento de supervivencia y sus características específicas hace a los niños ser cada vez más susceptibles a polimedición, facilitando a su vez las interacciones. La vía metabólica más implicada en el metabolismo de antirretrovirales es la del citocromo P450, siendo la isoenzima CYP3A4 responsable del metabolismo de más del 50% de los fármacos de uso humano, entre los que se encuentran los IP, los no análogos de nucleósidos y los corticoides inhalados<sup>14</sup>. Se conoce la actividad tanto inductora como inhibidora de los fármacos antirretrovirales en la actividad del citocromo P450<sup>32</sup>. El RTV, IP con el que estaba siendo tratado nuestro paciente como potenciador del efecto del LPV, ejerce un importante efecto inhibidor en la actividad del citocromo P450 y especialmente de CYP3A4, lo que explicaría el aumento franco en el nivel de exposición al corticoide y el desarrollo del fenotipo cushingoide en nuestro caso. Posteriormente, el mantenimiento de concentraciones elevadas de corticoides exógenos, que no pueden ser detectadas en la analítica sanguínea, justifica la supresión del eje suprarrenal con el consiguiente desarrollo de la insuficiencia suprarrenal secundaria<sup>33</sup>, que en nuestro paciente pudo estar facilitada por un cuadro infeccioso como la salmonelosis.

## COMENTARIOS

Un amplio abanico de posibilidades de efectos tóxicos e interacciones medicamentosas se presenta en el tratamiento de estos pacientes. La toxicidad metabólica en niños infectados por el VIH debida a TARGA es superponible a la del adulto; sin embargo, la repercusión a largo plazo, sobre todo en los que iniciaron la exposición intrauterina a antirretrovirales, no puede extrapolarse de los estudios de adultos. Los niños probablemente sean más vulnerables a la toxicidad de TARGA prolongada, ya que tiene un potencial efecto sobre el crecimiento somático, un mayor tiempo acumulativo de exposición y la peculiaridad de que los efectos metabólicos se producen sobre un organismo en desarrollo con consecuencias futuras imprevisibles.

Un aspecto esencial que hay que considerar en niños infectados por el VIH es la exposición a factores de riesgo cardiovascular, a veces imposibles de suprimir, y para lo cual no disponemos de ningún tratamiento eficaz<sup>34,35</sup>. Un conjunto de medidas dietéticas y hábitos de vida más saludables, junto con un planteamiento juicioso de los antirretrovirales en terapia de inicio o de simplificación en los ya tratados, son las únicas medidas disponibles actualmente. La aproximación terapéutica de las alteraciones morfológicas y metabólicas dependerá de la patología más prevalente; no obstante, en todos los casos será el denominador común: fomentar un hábito de vida sa-

ludable, dieta de protección cardiovascular, ejercicio físico habitual, ingesta adecuada de calcio y vitamina D y exposición solar moderada. El inicio juicioso de TARGA con antirretrovirales que conocemos menos tóxicos debe ser la recomendación habitual. En casos de hiperlipidemia grave en mayores de 10 años pueden estar indicados los hipolipidemiantes y si se constata osteopenia, la administración de bifosfonatos. Son necesarios un estricto seguimiento de los niños en tratamiento con antirretrovirales y un meticuloso conocimiento de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios de los fármacos utilizados para prevenir toxicidad para afrontar la infección crónica por el VIH en niños.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gortmaker S, Hughes M, Oyomopito R, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. Impact of introduction of protease inhibitor therapy on reductions in mortality among children and youth infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2001;345:1522-8.
- Sánchez-Granados J, Ramos JT, Rojo P, Fernández Miguel S, Gonzalez-Tomé MI, Clemente J, et al. Impact of HAART on the survival and disease progression in HIV-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:863-7.
- González-Tomé MI, Ramos JT, Rojo Conejo PM, Sánchez Granados JM, Ruiz Contreras J. Eficacia de la terapia antirretroviral en niños con infección por VIH. Un corte transversal. *An Esp Pediatr*. 2005;62:25-32.
- McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS*. 2004;18:1753-68.
- Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Vigano A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:24-8.
- European Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004;18:1443-51.
- Farley J, Gona O, Crain M, Cervia J, Lindsey J, Oleste J. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:480-7.
- Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:161-8.
- Santos E, Fuertes A. Antiretroviral therapy and mitochondrial toxicity. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:311-6.
- Rojo P, Ramos JT, Ruano C, González-Tomé MI, García L, Ruiz Contreras J. Alteraciones en la mineralización ósea en niños con infección VIH tratados con TARGA. *An Esp Pediatr*. 2004; 60:249-253.
- Bitnun A, Sochett E, Dick PT, To T, Jefferies C, Babyn P, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and naive human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:168-74.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:804-17.
- Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:1019-26.

14. Clevenbergh P, Corcostegui M, Gérard D, Hieronimus S, Mondain V, Chichmanian C, et al. Iatrogenic cushing's syndrome in an HIV-infected patient treated with inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) and low dose ritonavir enhanced PI containing regimen. *J Infect.* 2002;44:194-5.
15. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:77-84.
16. 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.
17. Beregszaszi M, Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodríguez E, Baltakse V, Polak M, et al. Severe insulin resistance contrasting with mild anthropometric changes in the adipose tissue of HIV-infected children with lipohypertrophy. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:25-30.
18. Arpadi s, Horlick M, Shane E. Metabolic bone disease in human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Metab.* 2004;89:24-8.
19. 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.
20. Hartman K, Verweel G, De Groot R, Hartwing NG. Detection of lipoatrophy in human immunodeficiency-virus infected children treated with Highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:427-31.
21. Chiane G, Amellal B, Padrone G, Gourlain K, Rancinan C, Journot V, et al. ALBI-ANRS 070 Study Group. Changes in the peripheral blood mtDNA levels in naive patients treated by different nucleoside reverse transcriptase inhibitor combinations and their association with subsequent lipodystrophy. *Res. Hum Retroviruses.* 2007;54-61.
22. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe study group efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105:2469-75.
23. Negro E, Moltó J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Pérez-Álvarez N, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS.* 2006;20:2159-64.
24. McKenney JM, Farnier M, Lo Kw, Bays HE, Perevozskaya I, Carlson G, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1584-7.
25. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS.* 2003;17:851-9.
26. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage S, Oleske J for the PACTG 219 Team. A vascular necrosis of the hip (Leggs-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG Study 219. *Pediatrics.* 2002;e1-e8.
27. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martínez E, Blanco JL, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther (London).* 2005;10:423-9.
28. Temple ME, Koranyi KI, Nahata MC. Lipodystrophy in HIV-infected pediatric patients receiving protease inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1214-8.
29. Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, Wang J, Peng G, El-Sadr WM, et al. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naive patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:147-55.
30. Kopp JB, Falloon J, Filie A, Abati A, King C, Hortin JL, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: Clinical and cytologic findings. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1122-8.
31. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Rinaldi L, Balasso V, Cadrobbi P. Indinavir and systemic hypertension. *AIDS.* 2001;15:805-7.
32. HIV drug-drug interactions hivguidelines.org. Última revisión: 6/2004.
33. Samara K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boostered protease inhibitors: Six cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4394-8.
34. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, Gnehm H, Kind C, Nadal D, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: Relevance for cardiovascular disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:288-93.
35. Plebani A, Esposito S, Pinzani R, Fesslova V, Bojanin J, Salice P, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cardiovascular involvement in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:559-63.