

## **Impacto del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en la Supresión Viral en Niños Infeccionados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana en Paraguay**

### **Impact of Anti Retroviral Treatment (HAART) in Viral Suppression in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus in Paraguay**

*Dra. Cinthia Aranda<sup>1,2</sup>; Dra. Patricia Ovelar<sup>1,2</sup>, Dr. Nicolás Aguayo<sup>2</sup>, Prof. Dra. María Ramona Valdez-Cazeneuve<sup>2</sup>, Prof. Dr. Antonio Arbo<sup>1</sup> <sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical, <sup>2</sup>Programa Nacional de Lucha Contra el SIDA*

---

**Background:** Clinical trials have shown that HAART is able to reduce HIV plasma viral loads to undetectable in 70%-90% of patients (pts). HAART in developing countries is reported to be much less effective.

**Objectives:** To evaluate the virologic response to HAART in children with HIV infection and to determine the factors associated to sustained decrease in the viral load.

**Material and methods:** Retrospective, observational study that included pts < 17 years old infected with HIV before HAART and follow-up in a referral center of paediatric-HIV infection in Paraguay. Virologic responders were defined as those who either reached a viral load < 1000 copies/mL or had a >1.5 log reduction in viral load after week 12 of HAART initiation, which was maintained during the follow-up period.

**Results:** 169 pts with HIV infection form the cohort of the institution, with a mean age of 7.5±3.8 years. 76 patients met the inclusion criteria.

During the follow-up (85% of the pts with HAART ≥12 months), 48 pts (63%) achieved viral suppression whereas 28 (37%) do not. The viral load before the HAART were similar in both groups (50% and 43% of the pts with HIV-RNA >100.000 copies/ml) as well as in the CD4 count (35% vs. 43%). More pts in the non-responder group were female (60% vs.38%, p< 0.05). They were no differences between the age at HAART start, the current mean age, nutritional condition, percentage of orphans, and assistance to Day Care Center (DCC), between both groups. 42% in the responder-group were receiving protease-inhibitor vs. 8% of the non-responders (p< 0.05).

**Conclusions:** The 37% of patients without HIV-1 suppression highlight need to be include a proteaseinhibitor based regimen as the first line treatment in developing countries.

**Key words:** developing countries, virologic response, infectology

## Resumen

Los ensayos clínicos han demostrado que la TARGA es capaz de reducir la carga viral de VIH en plasma a niveles indetectables en el 70%-90% de los pacientes (pts). Sin embargo, se ha observado que la TARGA en los países en desarrollo podría ser menos efectiva.

**Objetivos:** Evaluar la respuesta virológica a TARGA en niños con infección por VIH y determinar los factores asociados al descenso sostenido en los niveles de supresión viral.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo y observacional que incluyó pts <17 años de edad infectados con el VIH en tratamiento con TARGA en seguimiento en un centro de referencia de la infección pediátrica por VIH en el Paraguay. La respuesta virológica se definió como aquellos pacientes que alcanzaron una carga viral <1000 copias/ml o tenían una reducción de 1,5 log en la carga viral en la semana 12 después del inicio de la TARGA, y que se mantuvo durante el periodo de estudio. Resultados: 169 pts con infección por el VIH forman la cohorte de la institución, con una edad media de  $7,5 \pm 3,8$  años. 76 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Durante el seguimiento (85% de los pts en TARGA  $\geq 12$  meses), 48 pts (63%) alcanzaron supresión viral, mientras que 28 (37%) no. Antes del inicio del tratamiento, la carga viral fue similar en ambos grupos (50% y 43% de los pts con carga viral >100.000 copias/ml), así como el recuento de CD4 <25% (48% vs 43% de los pts).

En el grupo no respondedor la mayoría eran mujeres (60% vs 38%,  $p < 0,05$ ). No hubo diferencias entre la edad de inicio de TARGA, la edad media actual, el estado nutricional, el porcentaje de huérfanos, así como la asistencia a guarderías entre ambos grupos. El 42% en el grupo respondedor estaban recibiendo un inhibidor de la proteasa frente al 8% de los pacientes no respondedores ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El 37% de los pacientes de la presente cohorte de niños con VIH-1 no alcanzaron supresión viral, la cual se ha correlacionado con la ausencia dentro del esquema de un inhibidor de proteasa. El presente estudio sugiere imperiosa la necesidad de incluir un inhibidor de la proteasa en el tratamiento de primera línea de niños con VIH en países en desarrollo.

**Palabras claves:** países en desarrollo, respuesta viral, infectología

---

## Introducción

La pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se presenta actualmente como uno de los problemas más serios de salud pública a nivel mundial, con múltiples repercusiones que rebasan el ámbito sanitario (1).

La epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en niños ha alcanzado grandes proporciones; el Programa conjunto de las Naciones Unidas

sobre el VIH (ONUSIDA) reporta a finales del año 2007 que del total de casos de personas que viven con VIH (33 millones), cerca de dos millones son menores de 15 años, y de los 2.7 millones de casos nuevos de infección por VIH, 370 000 corresponden a niños menores de 15 años. Se estiman dos millones de muertes, de las cuales 290000 corresponden al grupo pediátrico (<15 años) (2).

Antes de la disponibilidad de medicamentos antirretrovirales (ARV), el manejo de los pacientes se centraba en la prevención y tratamiento de las complicaciones relacionadas al VIH, principalmente como un cuidado paliativo. Los estudios iniciales con el uso de monoterapia en niños, a principios de los años noventa, demostraron mejoría clínica e inmunológica con el tratamiento (4-5) lo cual no persistía con el tiempo e incrementaba la resistencia a ARV.

El objetivo del tratamiento antirretroviral es reducir al máximo la replicación del VIH y con ello evitar el deterioro del sistema inmunológico y la progresión de la enfermedad.

El VIH-1 posee una elevada cinética de replicación que se mantiene desde el inicio de la infección y es responsable de un gran recambio vírico. Cada día se calcula que se producen 1.010 viriones con un índice de mutación de  $3, 4 \times 10^{-5}$  por nucleótido, con lo cual se garantiza la existencia de prácticamente todas las mutaciones. En ausencia de los antirretrovirales, las variantes resistentes se encuentran en minoría; pero en presencia de fármacos antirretrovirales las variantes resistentes pueden ser seleccionadas. Con el fin de reducir la aparición de resistencias, el tratamiento frente al VIH debe incluir más de un fármaco (tratamiento combinado).

Actualmente, los esquemas combinados altamente activos (al menos tres medicamentos ARV) o terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) se han asociado a supervivencia prolongada, a disminución en las infecciones oportunistas y de otras complicaciones relacionadas a SIDA, a mejoría en el crecimiento y el desarrollo neurocognitivo, y disminución significativa en las hospitalizaciones (6-10). Este conjunto de efectos ha llevado consigo a que después de la introducción del TARGA, la supervivencia y la calidad de vida de los niños y adultos infectados por VIH mejoró sustancialmente (11,12).

Sin embargo, no todos los pacientes reciben terapia ARV y no todos evolucionan satisfactoriamente. El tratamiento antirretroviral, es un reto para los niños, sus familias y los médicos que los atienden. La administración de varios fármacos más de una vez al día es a menudo problemática. Muchos de los ARV no tienen presentaciones pediátricas y sólo están disponibles en comprimidos o cápsulas, haciendo difícil su administración a los niños pequeños. El sabor es en general desagradable, y el volumen de aquellos preparados en solución, elevado. La intolerancia gastrointestinal y el rechazo por parte del paciente repercuten en el apego al tratamiento, fenómeno conocido como adherencia. Además la utilización de TAR no está libre de efectos adversos, por lo que la discontinuación de la terapia, o la necesidad de

cambio de los fármacos ARV no son infrecuentes. De ahí que aun cuando el beneficio de los antirretrovirales en la evolución de la infección por VIH está claramente demostrada, no es infrecuente el fracaso terapéutico en la edad pediátrica, el cual se ha relacionado principalmente a la falta de adherencia, tanto a los ARV, como a las terapias de profilaxis (12), por lo que las infecciones y otras complicaciones relacionadas a SIDA continúan siendo un problema.

De los múltiples marcadores que se han propuesto para el seguimiento laboratorial de los pacientes con VIH, la determinación de la carga viral así como el recuento del número de linfocitos CD4 han sido los de mejor reproducibilidad y altamente predictores de la respuesta terapéutica. La medida de la carga viral se expresa en logaritmo en base 10 (Log10) y puede ser realizada por diferentes métodos, basados en la metodología de la reacción de polimerasa en cadena (PCR). La determinación de la CV para el seguimiento de niños en terapia antirretroviral en nuestro país incluidos en el presente estudio se realiza cada 6 meses.

El objetivo ideal del TAR es obtener una supresión completa de la replicación viral por debajo de los límites de detección de los métodos actuales. De ahí el objetivo del presente estudio de evaluar la respuesta virológica a TARGA en niños con infección por VIH y determinar los factores asociados al descenso sostenido en la carga viral.

## **Materiales y métodos**

**Sito del Estudio.** El estudio se llevó a cabo en el Instituto de Medicina Tropical. Esta institución representa el principal centro de referencia y seguimiento de pacientes con infección por VIH del país. Los pacientes consultan en el Servicio de Inmunodeficiencia de la institución, el cual oferta servicio de atención ambulatoria, con horario de atención de lunes a viernes de 7:00 a 15:00, al cual tienen acceso embarazadas con diagnóstico de VIH, recién nacidos expuestos y niños con sospecha o infección por VIH, los cuales realizan su seguimiento y tratamiento orientado, dirigido y suministrado por el plantel médico del servicio.

**Diseño.** El diseño del estudio es observacional, retrospectivo de pacientes en seguimiento en la institución desde el año 1997 hasta agosto del año 2009. Se incluyeron pacientes menores de 17 años infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento antirretroviral de alta actividad, en seguimiento regular. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos según la respuesta virológica de la carga viral (CV): primer grupo incluyó pacientes con CV <10000 copias/ml de ARN viral y el segundo grupo pacientes con CV > 10000 copias/ml de ARN viral. Se realizó un formato estandarizado de la historia clínica que incluyó datos demográficos, estado nutricional, número de internaciones, edad de inicio de fármacos antirretrovirales (ARV), duración del tratamiento, carga viral y CD4 previos al

inicio de ARV, el esquema de ARV actual y el eventual cambio del esquema inicial.

Fueron excluidos los pacientes que no iniciaron ARV y aquellos con seguimiento irregular o mala adherencia.

**Tratamiento antirretroviral.** Los pacientes incluidos en el estudio recibieron el esquema terapéutico recomendado por el Pronasida que incluye como esquema de inicio la utilización de dos fármacos antirretrovirales (AR) inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosido (ITIAN) como zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) asociados a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleosido (ITINN), como nevirapina (NVP). En aquellos pacientes con CV que no ha mostrado descenso en los valores, después de haberse descartado que la falta de respuesta haya sido la falta de adherencia al tratamiento, el análogo no nucleósido se substituyó por un inhibidor de proteasa (IP) como lopinavir/ritonavir.

**Estudios laboratoriales.** El seguimiento de la infección por VIH se realizó mediante PCR del ARN del virus (carga viral plasmática), procesándose todas las muestras en el laboratorio de VIH del Laboratorio Central de Salud Pública. La metodología empleada ha sido la de amplificación in vitro de ácidos nucleicos (reacción de polimerasa en cadena) utilizando la versión 1.5 del Amplicor HIV-1, el cual usa los iniciadores SK145 y SKCC1B para definir una secuencia de 155 nucleótidos dentro de la región altamente conservada del gen viral *gag* del VIH-1.

**Adherencia al tratamiento ARV.** Los pacientes reciben un seguimiento estricto del tratamiento prescrito. El cumplimiento incorrecto puede producirse por omitir alguna toma de una o varias medicaciones, no respetar el horario recomendado, disminuir o aumentar las dosis prescritas o no ajustarse a las recomendaciones en relación con las comidas o realizar abandonos periódicos. En la infección por VIH se requiere un cumplimiento terapéutico superior al 95%, para conseguir un adecuado y prolongado control de la replicación viral. En el estudio se considero como adherente al paciente que acudía periódica y regularmente a la consulta, con retiro mensual de fármacos de la farmacia del Pronasida, objetivable con documentación.

**Falla Terapéutica.** La respuesta inadecuada al TAR se basó en criterios virológicos, inmunológicos y clínicos. Dentro de los criterios virológicos se consideró como respuesta viral incompleta al descenso de la CV <1 log a los 8–12 semanas del inicio del régimen, a la CV detectable (> 50 copias/ml) a los 6 meses de su inicio y en pacientes con experiencia mayor a TARGA, al descenso de la CV < 1 log a los 6 meses del inicio del nuevo régimen. Se consideró como Rebote viral a la detección repetida de CV > 400 copias/ml, luego de haber conseguido una CV indetectable con el régimen o si no se consiguió CV indetectable pero si CV bajas, al aumento por 3 a 5 veces el nadir de la CV según sea menor o mayor de 2 años, respectivamente. Dentro de los criterios inmunológicos se tuvo en cuenta el número de CD4. La respuesta de

CD4 al TARGA depende entre otros factores del grado de inmunosupresión basal del paciente al iniciar este régimen, pudiéndose no alcanzar unos valores normales de CD4 en un período de incluso 4 años. Se consideró como respuesta inmunológica incompleta a la incapacidad de aumentar un 5% el porcentaje CD4 o 50 CD4/mm<sup>3</sup> a los 6 meses, en tanto que el descenso inmunológico implicó una disminución del porcentaje de CD4 de un 5% o más a cualquier edad después de los 6 meses. Finalmente entre los criterios clínicos de fracaso terapéutico se incluyó a la presencia de deterioro neurológico progresivo, definido como la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos documentados en repetidas evaluaciones: el deterioro en el crecimiento del cerebro, la disminución de la función cognitiva documentado por pruebas psicométricas, o disfunción motora clínica; a la falla en el crecimiento y/o desarrollo neuropsicomotor, y a la recurrencia o persistencia de las condiciones de la definición de SIDA u otras infecciones.

**Análisis estadísticos.** Los datos cuantitativos se expresaron como promedio + desviación estándar. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para el contraste de proporciones y la t de Student para el contraste de variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ .

## Resultados

Ciento sesenta y nueve pacientes con infección por el VIH forman la cohorte de la institución, con una edad media de  $7,5 \pm 3,8$  años. De esta población, 144 pacientes (85%) se encuentran en tratamiento antirretroviral de alta actividad, siendo el esquema de inicio AZT+3TC+NVP. Para valorar la respuesta a la terapia a través de la supresión de la replicación viral se evaluaron solo los pacientes con buena adherencia ( $\geq 95\%$ ).

76 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Durante el seguimiento, en TARGA  $\geq 12$  meses, 48 pts (63%) alcanzaron supresión viral mientras que 28 (37%) no. En la tabla 1 se indican las características de ambos grupos incluyendo edad de inicio del tratamiento ARV, carga viral pre inicio así como el número de linfocitos CD4.

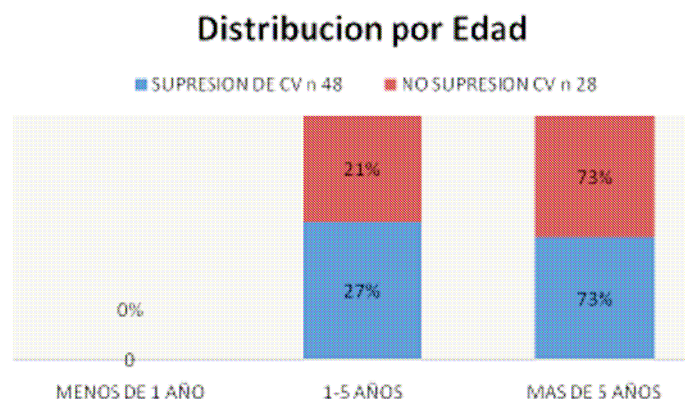
No hubo diferencias entre la edad de inicio de TARGA, la media de edad actual, el tiempo en terapia antirretroviral. La carga viral antes de la terapia TARGA fue similar en ambos grupos (50% de los que fueron respondedores y 43% de los no respondedores presentaban VIH-ARN  $> 100.000$  copias / ml), así como en el recuento de CD4, con CD4 menos de  $14 \%$  en 35% y 43%, respectivamente ( $p > 0.1$ ).

Tabla 1. Características generales de la población en estudio

	SUPRESION CV (n=48)	NO SUPRESION CV (n=28)
<b>Edad de inicio ARV</b> Años	< 1 : 7 (15%) 1-5: 35 (73%) >5 a: 6 (12%)	< 1: 2 (15%) 1-5: 21 (75%) >5 a: 5 (18%)
<b>Tiempo de TARGA</b> Años	1a: 4 (8%) >1- 5 a: 30 (63%) >5 a: 14 (29%)	1 a: 5 (18%) >1-5a: 13(46%) >5 a: 10 (36%)
<b>Valor CV al Inicio TAR</b> Copias/ml ARN viral- HIV	<1000: 3 (6%) >100000: 24(50%)	<1000: 2 (7%) >100000:12(43%)
<b>Recuento de CD4 al inicio TAR.</b>	25% : 7 ( 15%) 14-24%: 16 (33%) <14%: 17 (35%)	25% : 2 ( 7%) 14-24%: 11(39%) <14%: 12 (43%)

No se encontró diferencias en cuanto a la edad, teniendo el 73 % en ambos grupos más de 5 años (Figura 1).

Figura 1.



En lo que se refiere al sexo, en el grupo que no respondió al TARGA hubo mayoría de pacientes del sexo femenino (60% vs 38%, p <0,05) (Figura 2). Igualmente no se encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estado nutricional, asistencia a guarderías y porcentaje de huérfanos entre ambos grupos (Figuras 3 y 4).

Figura 2.

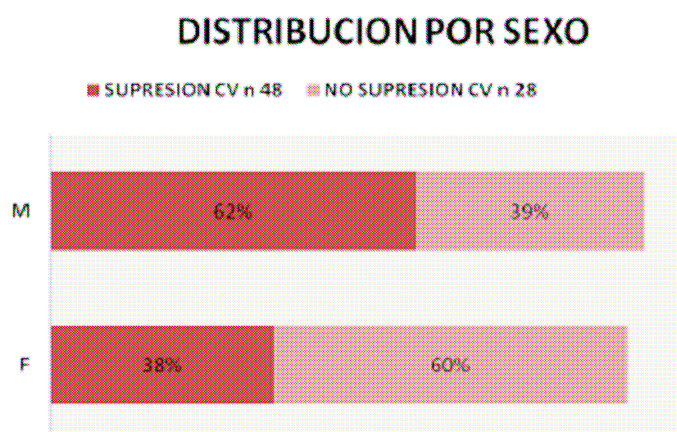
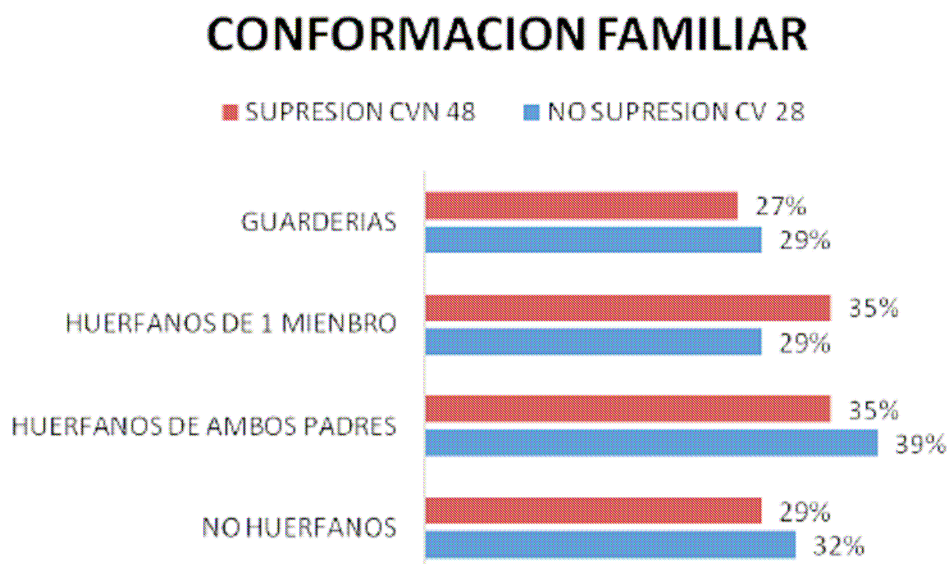


Figura 3.



Figura 4.





El 50% en el grupo de respuesta estaban recibiendo un inhibidor de la proteasa frente al 1% de los pacientes no respondedores ( $p < 0,05$ ) (tabla 2). El re-análisis del grupo respondedor mostró que el 52% de los pacientes habían tenido cambio de tratamiento AR que incluyó la adición de un inhibidor de proteasa, siendo la frecuencia de cambio AR en el grupo sin respuesta del 21% (Figura 5).

Figura 5.

### ESQUEMAS DE CAMBIO EN GRUPO CON SUPRESION CV n 48

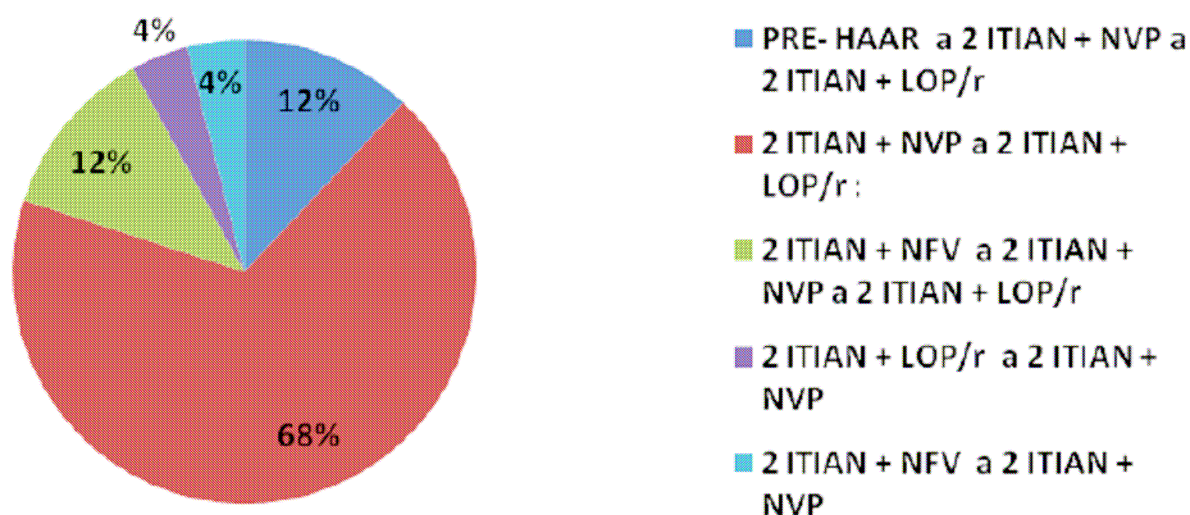


Tabla 2. Esquema actual de tratamiento antirretroviral

Esquema actual	Supresión CV N 48	Sin Supresión CV N 28
2 ITIAN + NVP	24 (24 %)	25 (89 %)
2 ITIAN + LOP/r	24 (50 %)	3 (11 %)

Al analizar la respuesta virológica e inmunológica, se constató que en el grupo respondedor el 69% de los pacientes exhibían un porcentaje de linfocitos CD4  $\geq 25\%$ , siendo esta figura en el grupo sin respuesta del 39% ( $p < 0.05$ ). Igualmente en el 72.9% de los pacientes del grupo respondedor la CV fue no

detectable mientras que ningún paciente del grupo sin respuesta exhibía niveles indetectables de la CV ( $p < 0.01$ ) (tabla 3).

**Tabla 3.** Niveles de Carga Viral

	Supresión CV N 48	No Supresión CV N 28
<b>Recuento CD4 actual</b>		
$\geq 25\%$	33(69%)	11(39%)
15 – 24 %	14 (29%)	9(32%)
$\leq 14\%$	1 (2%)	5 (18%)
<b>CV no detectable Copias/ARN VIH</b>	35 (72,9%)	0

En el seguimiento clínico, aunque se observó un mayor porcentaje de hospitalización en el grupo no respondedor, habiéndose hospitalizado en el periodo de estudio el 32% de los mismos frente al 25% de los respondedores, la diferencia no alcanzó significancia estadística. En el periodo de estudio se observaron tres fallecimientos, todos ellos en el grupo sin respuesta.

## Discusión

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el niño, adquirida por transmisión vertical, es una enfermedad cuyo manejo terapéutico ha cambiado en los últimos años. La implementación oportuna de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA) determinó que los niños infectados llegaran a la edad adulta con disminución de la morbimortalidad.

El seguimiento del tratamiento antirretroviral en los niños y en especial en los adolescentes es un punto clave. Deberá ponerse todos los medios y un equipo multidisciplinario (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogo, etc.) para ayudar a la familia y/o cuidadores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen control de los pacientes.

Ante una falta de respuesta al tratamiento pautado, deberán evaluarse, junto con la familia y/ o cuidadores, las posibles causas, siendo importante sensibilizar a las personas responsables de administrar la medicación al niño sobre la importancia del seguimiento del tratamiento para conseguir la respuesta óptima al mismo.

En la actualidad, el tratamiento de elección para los niños infectados por el VIH implica la utilización de 3 drogas, que incluyen al menos 2 clases de medicamentos antirretrovirales. El régimen más apropiado para un niño depende de múltiples factores, entre ellos la edad del niño y la disponibilidad

de formulaciones de drogas, la potencia, la complejidad, la toxicidad eventual y la capacidad de la persona a que se adhiera al régimen.

La elección de los regímenes de tratamiento antirretroviral debe depender de las futuras opciones de tratamiento, tales como la presencia de drogas o la posibilidad de resistencia. Múltiples cambios en los regímenes de medicamentos antirretrovirales pueden agotar rápidamente las opciones de tratamiento, y debe evitarse a menos que se requiera (por ejemplo, toxicidad o intolerancia grave o importante clínica, inmunológica, virológica o progresión). Una secuencia apropiada de medicamentos para uso en primera y segunda línea de terapia puede preservar futuras opciones de tratamiento y es otra estrategia para maximizar las prestaciones a largo plazo de la terapia.

Múltiples regímenes de tratamiento inicial en adultos y niños están disponibles los cuales están basados en la combinación de dos ITIAN más un ITINN, en dos ITIAN más un IP o en tres ITIAN. Los regímenes basados en ITINN o en IP se prefieren para la terapia inicial; las decisiones acerca de qué tipo de régimen a elegir debe ser individualizada sobre la base de las necesidades del paciente.

Cada esquema terapéutico tiene sus ventajas y desventaja. En el Pronasida se utiliza como pauta de inicio el esquema basado en ITINN conservando el IP para su uso futuro. El régimen basado en ITINN tiene menos efectos sobre el metabolismo de las grasas y la dislipidemia concomitante. Además, hay una menor carga de pastillas con estos agentes, en comparación con los regímenes basados en IP. La principal desventaja de las actuales drogas ITINN es que una sola mutación vírica puede conferir resistencia a los medicamentos.

Los esquemas basados en IP incluyen excelente potencia virológica, consiguiéndose en alto porcentaje de los casos supresión de la carga viral en forma sostenida; además presenta alta barrera para el desarrollo de resistencia a los medicamentos. Tiene la desventaja de efectos asociados a trastornos lipídicos, el sabor amargo de las formulaciones líquidas y el mayor costo comparado al esquema basado en ITINN.

El presente estudio demuestra que el 63% de los pacientes con adherencia documentada presentan una excelente respuesta al tratamiento ARV en nuestro país. Llama la atención, que al comparar el grupo respondedor con el grupo sin respuesta adecuada se pudo constatar que una significativa proporción de pacientes que habían alcanzado cargas virales indetectables estaban recibiendo dentro del esquema terapéutico un inhibidor de proteasa. Esta observación es extraordinariamente importante debido a que el esquema terapéutico de primera línea del Pronasida hasta el momento del presente estudio recomendaba el régimen basado en dos ITIAN y un ITINN, reservándose el IP para aquellos pacientes refractarios a la terapia inicial.

En conclusión, el presente estudio sugiere que la inclusión de un régimen basado en IP podría ser altamente recomendable como primera línea de

tratamiento de los niños en nuestro país basados en los márgenes significativamente diferentes de respuesta.

## Referencias

1. Centers for Diseases Control: unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants. MMWR 1982; 31: 665-7.
2. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic; 2007 December.
3. Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. N Engl J Med. 1988; 319:889-96.
4. Kline MW, Dunkle LM, Church JA, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. Pediatrics 1995; 96 (2 Pt 1): 247-52
5. Gortmaker S, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. N Engl J Med. 2001; 345: 1522-8.
6. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004;39: 725-31.
7. Gibb DM, Duong T, Tookey PA, et al. National Study of HIV in Pregnancy and Childhood Collaborative HIV Paediatric Study. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. BMJ. 2003; 327: 1019.
8. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. Clin Infect Dis. 2007; 45: 918-24.
9. Sánchez JM, Ramos-Amador JT, Fernández-de Miguel S, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J. 2003;22: 863-7.
10. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet. 2003; 362: 22-9.
11. Kourtis AP, Bansil P, Posner SF, Jonson C, et al. Trends in Hospitalizations of HIV-infected children and adolescents in the United States: Analysis of data from the 1994-2003 nationwide inpatient sample. Pediatrics. 2007;120: e236-e43.

---

Solicitud de Sobretiros:

Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa  
Investigación y Docencia  
Instituto de Medicina Tropical  
Asunción, Paraguay  
[antonio.arbo@imt.edu.py](mailto:antonio.arbo@imt.edu.py)