

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**EVOLUCIÓN DE LOS EVENTOS CLÍNICOS ASOCIADOS Y NO
ASOCIADOS A SIDA EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH
DURANTE LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE
GRAN ACTIVIDAD**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Julia María Jensen Verón

Directores

Dariela Edhit Micheloud Giménez
Salvador Resino García
María Dolores Gurbindo Gutiérrez

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



**EVOLUCIÓN DE LOS EVENTOS CLINICOS ASOCIADOS
Y NO ASOCIADOS A SIDA EN NIÑOS INFECTADOS POR
EL VIH DURANTE LA ERA DE LA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD**

TESIS DOCTORAL

Julia María Jensen Verón

Madrid, 2013

Tesis Doctoral

Evolución de los eventos clínicos asociados y no asociados a SIDA en niños infectados por el VIH durante la era de la terapia antirretroviral de gran actividad.

Esta Memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por Julia María Jensen Verón:

Fdo.: **Julia María Jensen Verón.**

Directores de Tesis:

La Dra. Dariela Edhit Micheloud Giménez (Doctor en Medicina, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), el Dr. Salvador Resino García (Doctor en Ciencias Biológicas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda (Madrid), y la Dra. Dolores Gurbindo Gutiérrez (Doctor en Medicina, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid),

Certifican:

Que el trabajo titulado “Evolución de los eventos clínicos asociados y no asociados a SIDA en niños infectados por el VIH durante la era de la terapia antirretroviral de gran actividad” ha sido realizado por Dña. Julia María Jensen Verón bajo nuestra dirección, y estimamos que reúne los requisitos exigidos para optar al título de Doctor.

Y para que así conste lo firmamos en Madrid, a jueves, 03 de octubre de 2013.

Fdo.: Dra. Dariela Edhit
Micheloud Giménez.

Fdo.: Dr. Salvador Resino
García

Fdo.: Dra. María Dolores
Gurbindo Gutiérrez

AGRADECIMIENTOS.

Gracias:

A Salvador por darme la posibilidad de trabajar con él y realizar esta Tesis. Por su paciencia y perseverancia y por tener siempre la intención de proporcionarme todos los medios disponibles a su alcance.

A Dariela por todo el apoyo y el tiempo invertido incluso en los momentos más desalentadores. Por su amistad y cariño. Por estar siempre que la he necesitado y ayudarme a resolver cada una de las circunstancias que se han presentado.

A la Doctora Gurbindo por su colaboración y ayuda inestimables.

A Alejandro sin cuya colaboración hubiera sido imposible el estudio de los datos presentados.

A mi familia española por darme la energía para vivir cada día con una sonrisa y a mi familia argentina que siempre incluso a la distancia ha vivido y me ha apoyado en cada uno de mis logros y mis fracasos.

A todas aquellas personas que es imposible nombrar y que de una u otra forma se han cruzado o forman parte de mi vida y siempre me han regalado alguna enseñanza, una sonrisa o una buena actitud. Gracias.

A los pediatras de la Cohorte de Madrid de niños infectados por el VIH, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar esta Tesis Doctoral. En especial a la Dra. Marisa Navarro (Hospital Gregorio Marañón), el Dr. José Tomas Ramos Amador (Hospital de Getafe), y a la Dra. María José Mellado (Hospital Carlos III).

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	1
1.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL VIH.....	1
1.1.1.1. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	1
1.1.1.2. CICLO DE INFECCIÓN.....	2
1.1.1.3. CÉLULAS DIANA.....	4
1.1.1.4. DINÁMICA VIRAL.....	5
1.1.1.5. DIVERSIDAD DE LA SECUENCIA VIRAL.....	6
1.2. INFECCIÓN POR EL VIH EN EL RECIÉN NACIDO. EPIDEMIOLOGÍA.....	7
1.2.1. VÍAS DE TRANSMISIÓN.....	7
1.2.2. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL NIÑO.....	7
1.2.3. INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL MUNDO.....	8
1.2.4. INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN ESPAÑA.....	10
1.3. EFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN.....	11
1.3.1. LINFOCITOS T-CD4 ⁺	11
1.3.2. LINFOCITOS T-CD8 ⁺	12
1.3.3. DESREGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE.....	13
1.4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	14
1.4.1. CURSO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN INMUNO-PATOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	14
1.4.2. RELACIÓN ENTRE SISTEMA INMUNE Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	15
1.4.3. PATRONES CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS EN NIÑOS VIH.....	18
1.4.4. USO CLÍNICO DE LA CARGA VIRAL.....	23
1.5. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	23
1.5.1. CICLO VIRAL Y AGENTES ANTIRRETROVIRALES.....	24
1.5.2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA).....	27
1.6. ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	28
1.6.1. ESTUDIO DE RESISTENCIAS A ANTIRRETROVIRALES.....	28
1.6.1.1. ENSAYOS DE RESISTENCIAS A ANTIRRETROVIRALES.....	29
1.6.1.2. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.....	30
1.6.1.2.1. ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN EL PACIENTE NO TRATADO.....	30
1.6.1.2.2. ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN EL PACIENTE SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	30
1.6.2. DETERMINACIÓN DEL HLA B*5701.....	31
1.6.3. DETERMINACIÓN DEL TROPISMO.....	31
1.6.4. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ANTIRRETROVIRALES.....	31
1.7. PECULIARIDADES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS.....	32
1.7.1. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES.....	33

1.7.1.1.	CRITERIOS DE INICIO DE TAR.....	34
1.7.1.2.	COMBINACIONES DE FÁRMACOS EN LA TERAPIA DE INICIO.....	35
1.7.1.3.	MODIFICACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	37
1.7.1.4.	SIMPLIFICACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL.....	39
1.7.1.5.	INTERRUPCIÓN DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL.....	40
1.7.1.6.	TOXICIDAD DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LOS NIÑOS.....	40
1.7.2.	RESISTENCIAS A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	42
1.8.	PATRONES DISCORDANTES DE RESPUESTA VIROLÓGICA E INMUNOLÓGICA TRAS TARGA.....	42
1.8.1.	FRACASO VIROLÓGICO SIN EVIDENCIA DE FRACASO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO.....	43
1.8.2.	FRACASO CLÍNICO EN PACIENTES CON BUENA RESPUESTA INMUNO- VIROLÓGICA.....	43
1.8.3.	FRACASO INMUNOLÓGICO O RESPUESTA INMUNOLÓGICA POBRE EN PACIENTES CON CONTROL COMPLETO DE LA REPLICACIÓN VIRAL CLÍNICAMENTE ESTABLES O NO.....	44
1.9.	EVOLUCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LOS EVENTOS CLÍNICOS ASOCIADOS Y NO ASOCIADOS A SIDA.....	45
1.9.1.	NEOPLASIAS DEFINITORIAS Y NO DEFINITORIAS DE SIDA.....	45
1.9.2.	INFECCIONES POR MICOBACTERIAS.....	46
1.9.3.	NEUMONIAS ASOCIADAS Y NO ASOCIADAS A SIDA.....	48
1.9.4.	INFECCIONES POR CANDIDAS.....	50
2.	OBJETIVOS.....	51
3.	SUJETOS DE ESTUDIO Y MÉTODOS.....	55
3.1.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	57
3.2.	DATOS GENERALES.....	57
3.3.	VARIABLES ESTUDIADAS.....	59
3.3.1.	VARIABLE EXPOSICIÓN.....	59
3.3.2.	VARIABLES DESENLACE.....	59
3.3.2.1.	NEOPLASIAS DEFINITORIAS O NO DEFINITORIAS DE SIDA.....	59
3.3.2.2.	INFECCIONES POR MICOBACTERIAS.....	60
3.3.2.3.	NEUMONIAS ASOCIADAS Y NO ASOCIADAS A SIDA.....	60
3.3.2.4.	INFECCIONES POR CANDIDAS.....	60
3.4.	ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA.....	61
3.4.1.	DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	62
4.	PUBLICACIONES.....	63

4.1.	TENDENCIA EPIDEMIOLOGICA DE LOS DIAGNÓSTICOS DE CÁNCER EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA DESDE 1997 A 2008.....	65
4.2.	REDUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR MICOBACTERIAS EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008).....	73
4.3.	TENDENCIA DE LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD.....	81
4.4.	TASA DE CANDIDIASIS EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008).....	87
5.	<i>DISCUSIÓN</i>	97
5.1.	TENDENCIA EPIDEMIOLOGICA DE LOS DIAGNÓSTICOS DE CÁNCER EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA DESDE 1997 A 2008.....	99
5.2.	REDUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR MICOBACTERIAS EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008).....	101
5.3.	TENDENCIA DE LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD.....	104
5.4.	TASA DE CANDIDIASIS EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008).....	105
5.5.	LIMITACIONES DE LA TESIS	107
6.	<i>CONCLUSIONES</i>	109
7.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	113

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADM	AIDS-Defining Malignancies
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	AIDS-Defining Pneumonia
AR	Antirretroviral/es
ARN	Ácido ribonucleico
CCR	Receptor de CC quimiocinas
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIE-9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión en su modificación clínica
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CP (97-99)	Periodo de calendario de 01/01/1997-31/12/1999
CP (00-02)	Periodo de calendario de 01/01/2000-31/12/2002
CP(03-08)	Periodo de calendario de 01/01/2003-31/12/2008
CV	Carga viral
CXCR	Receptor de CXC quimiocinas
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
FTC	Emtricitabina
Gp	Glicoproteína
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
IL	Interleucina
ICM	Invasive Candida Mycosis
IP	Inhibidor de proteasa
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido
ITINN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido
LNH	Linfoma No Hodgkin

LPV	Lopinavir
LTR	Secuencias repetidas largas en sus extremos
MVC	Maraviroc
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
Non-ADM	Non-AIDS Defining Malignancies
Non-ADP	Non-AIDS Defining Pneumonia
Non-ICM	Non- Invasive Candida Mycosis
NTM	Non Tuberculous Mycobacteria
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Nivel de significación estadística
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PENTA	Pediatric European Network for Treatment of AIDS
RR	Riesgo relativo
RT	Transcriptasa inversa o retrotranscriptasa
RT-PCR	Transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIRI	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
TAR	Terapia/tratamiento antirretroviral
TARGA	Terapia/tratamiento antirretroviral de gran actividad
TB	Tuberculosis
TCR	Receptor de linfocitos T
TDF	Tenofovir
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
ZDV	Zidovudina

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

1.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL VIH.

El virus de la inmunodeficiencia humana o VIH pertenece al género de los *Lentivirus*, familia *Retroviridae*. Pertenecer a esta familia les confiere características específicas determinantes para la compleja patogenia de la infección por el VIH, como la gran diversidad genética que posee (característico de los virus ARN) y un complejo genoma de ARN monocatenario de sentido positivo [1]. Su ciclo vital tiene dos fases caracterizadas por un virión infectante (ARN) y un provirus (ADN) que permite al virus permanecer en su fase intermedia de integración durante prolongados periodos de latencia a pesar de una viremia persistente.

El virus VIH se replica con un mecanismo inverso al habitual en los virus ARN gracias a una enzima fundamental en este mecanismo llamada transcriptasa inversa (RT). Las células huésped del VIH son linfocitos T-CD4⁺, macrófagos, células nerviosas de la microglia y células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans) [2].

Existen dos subtipos de VIH, el 1 y el 2 (siendo este minoritario y menos virulento). En el VIH-1 también existen varios subtipos (A-E), siendo el B el más prevalente en Europa y Estados Unidos.

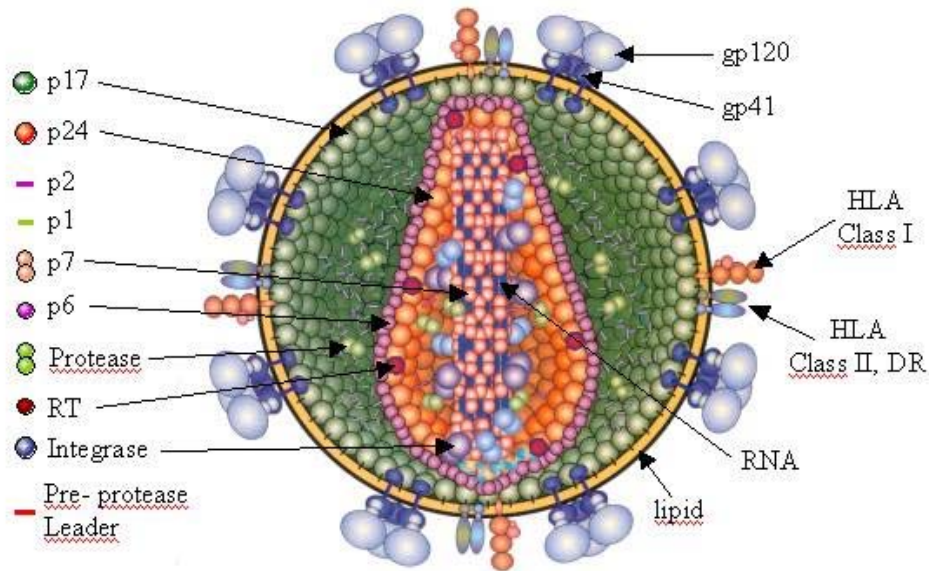
1.1.1.1. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

La partícula viral del VIH es de aproximadamente 100 nm de diámetro, se compone de una envoltura lipídica y una nucleocápsida de forma cónica, en cuyo interior se encuentra el material genético y las enzimas necesarias para el ciclo viral [3]. La envoltura está compuesta por una bicapa fosfolipídica. Asociada a la bicapa hay dos glicoproteínas (gp) virales: gp120, proteína trimérica que sobresale hacia el exterior y permanece unida en forma no covalente a la proteína gp41 que se encuentra anclada a la bicapa lipídica por una región transmembrana. En la parte interna de la membrana se encuentra la proteína p17 (Figura 1).

La parte interna de la membrana o nucleocápside se compone por proteínas y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un "core". Este último forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral (2 cadenas

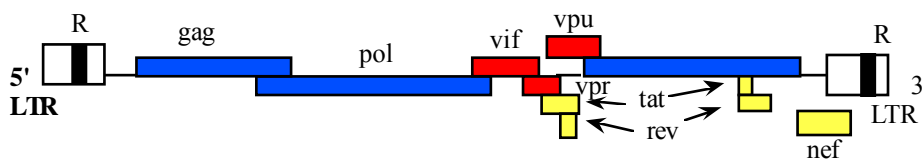
idénticas de ARN unidas por la p7 y proteínas con función enzimática (retrotranscriptasa, integrasa y proteasa) o reguladora [4].

Figura 1. Estructura del VIH. El virión consta de una envuelta lípido-proteica y una nucleocápsida de forma cónica.



Esta estructura está codificada por un genoma de ARN viral muy complejo con una longitud de 9.2 kilobases y con secuencias repetidas largas en sus extremos o LTRs. Se conocen 3 genes estructurales: gag (matriz y cápside), pol (enzimas), env (envoltura); y 6 reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) de otras funciones entre las que destacan la infectividad y liberación de viriones (Figura 2).

Figura 2. Organización GENÓMICA del VIH.



1.1.1.2. CICLO DE INFECCIÓN.

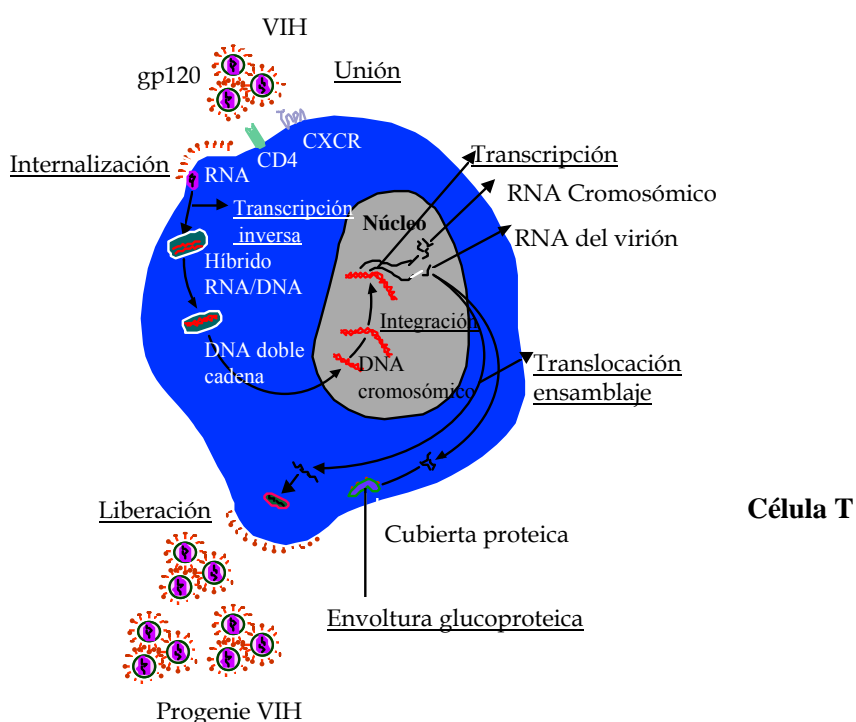
El ciclo biológico del VIH se inicia con su entrada en la célula diana mediante la interacción entre la gp120 y la molécula CD4 presente en los linfocitos T “colaboradores” y en las células de estirpe mononuclear-fagocítica, lo que determina el tropismo viral por estos tipos celulares [5, 6]. Además, se requiere la interacción del

VIH con algún receptor de quimiocinas que actuaría también como correceptor del VIH, siendo los más conocidos CCR5 y CXCR4 [7].

La unión de CD4 a gp120 provocaría cambios de conformación en la envuelta viral que permitirían la exposición del dominio de interacción de la gp120 con los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4. La interacción con estos correceptores provocaría nuevos cambios de conformación que expondrían el dominio N-terminal de la gp41, conduciendo a la fusión de membranas e internalización de la nucleocápsida viral y la desencapsidación del genoma viral [4] (Figura 3).

Después de que la nucleocápsida penetra en la célula se produce la retrotranscripción de una de las hebras de ARN viral a ADN bicatenario. Este proceso lo lleva a cabo la enzima transcriptasa inversa (RT) [8], que es transportada en el propio virión. El ADN proviral es transportado al núcleo celular en un proceso en el que participan las proteínas virales p17 y Vpr [9], además de otros factores celulares que forman la maquinaria de importación al núcleo. Posteriormente el ADN proviral nuclear es integrado en el genoma por medio de la integrasa viral, aunque también se ha demostrado la presencia de ADN proviral no integrado que es susceptible de integración si la célula es activada [10].

Figura 3. Ciclo de infección del VIH.



El provirus integrado se comporta de distinta manera dependiendo de la existencia de replicación o no y está sometido a una regulación que parte tanto de virus como de la célula [11]. Así puede permanecer latente o replicarse de forma controlada o masiva. En los linfocitos T-CD4⁺ no se produce la finalización de la retrotranscripción y la integración a menos que la célula sea activada [12], constituyendo un reservorio de ADN proviral no integrado susceptible de integración y replicación cuando la célula sea activada.

La replicación del VIH se inicia con la síntesis del ARN mensajero a partir del ADN proviral integrado. El ARN mensajero se sintetiza en forma de un único transcrito que es transportado al citosol y es procesado utilizando la maquinaria celular, dando lugar a la formación de las proteínas virales en un proceso en el que es necesaria la acción de otras proteínas virales. Esta activación transcripcional depende de factores celulares que interaccionan con las secuencias reguladoras localizadas en el LTR viral [13].

El siguiente paso es la maduración de estas proteínas antes de su ensamblaje originando partículas virales maduras [14]. En este proceso actúa la proteasa viral cortando proteolíticamente el precursor proteico p55 en las proteínas de la nucleocápside p24, p17, p9 y p6. Por último los nuevos viriones se liberan por gemación [4].

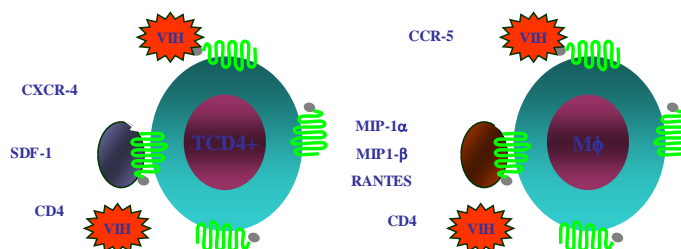
1.1.1.3. CÉLULAS DIANA.

Los linfocitos T-CD4⁺ y las células del linaje monocítico son los blancos principales del VIH, pero también infecta *in vitro* a una amplia gama de células primarias y líneas celulares que pueden o no expresar CD4 o correceptores del VIH [6, 15]. El tropismo viral viene determinado por la región variable (V3 loop) de la gp120 que también es determinante para el correceptor utilizado [16].

La proteína receptora de quimiocinas CXCR4, junto con CD4, se requieren para la fusión de virus linfocitotrópicos (Figura 4). El ligando natural para CXCR4 es el SDF-1 [17, 18]. El receptor de quimiocinas CCR-5 tiene como ligandos naturales a MIP-1 α , MIP-1 β y RANTES [19] y actúa de correceptor para virus monocitotrópico [20, 21]. También se han identificado a CCR1, CCR2 β y CCR3 como potenciales correceptores de virus monocitotrópicos.

En el análisis del tropismo del VIH durante la progresión de la enfermedad se han encontrado virus monocitotrópicos NSI/CCR5 (NSI/R5) en la fase temprana y con la progresión de la misma, el espectro de la utilización de correceptores del VIH se amplió incluyendo CCR2 β y CCR3, y finalmente virus linfocitotrópicos SI/CXCR4 (SI/X4) [22, 23].

Figura 4. Correceptores del VIH.



	CXCR4	CCR5
Células a las que infecta	CMSP, Linfocitos T Purificados	Macrófagos primarios
Ligando	SDF-1	MIP-1 α , MIP- β , RANTES
Citopatogenicidad	Inductor Sincitios (IS)	No Inductor Sincitios (NIS)
Cinética Replicación	Rápida	Baja

Se han identificado individuos expuestos, no infectados homocigotos para una delección de 32 pb en el gen CCR5 (CCR5- Δ 32) que impide la expresión de dicho correceptor [24, 25]. Aunque la heterocigosis para CCR5- Δ 32 no es protectora frente a la infección por el VIH, protege contra la progresión de la enfermedad y es frecuente encontrar individuos heterocigotos para CCR5- Δ 32 entre los individuos no progresores a largo plazo [25, 26].

1.1.1.4. DINÁMICA VIRAL.

Mediante el análisis de la carga viral (CV) y la aplicación de modelos matemáticos, se ha demostrado que en un sujeto infectado se producen diariamente del orden de 10^9 a 10^{10} partículas virales [27, 28]. Esto supone que la vida media de un virión es de 0,3 días y la de un linfocito infectado, en el que el VIH replica activamente de 1,2 días. Globalmente se ha calculado que cada célula infectada produce entre 10^4 y 10^5

partículas virales (la mayoría defectivas). Estas cifras indican que el VIH tiene una cinética de replicación muy agresiva, y superior a la de otros lentivirus.

Durante la infección primaria un gran número de células son infectadas por el VIH alcanzándose una CV de 10^7 partículas/ml o superior, para disminuir cuando se desarrolla inmunidad específica frente al virus. La estimación de la vida media de la fuente secundaria de viremia permite determinar el tiempo mínimo necesario para la eliminación del VIH, de esta manera con un régimen terapéutico capaz de inhibir la replicación del VIH completamente, tal estimación es de 2,3 a 3,1 años [29].

Sin embargo estudios recientes han encontrado que una población de linfocitos T-CD4⁺ de memoria en reposo con infección latente, tienen una vida media de 43 meses [29, 30]. Esto sumado a la evidencia de replicación viral persistente, en individuos tratados con la terapia/tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con valores de viremia plasmática por debajo de los límites de detección, indican que las estimaciones de la duración de la TARGA requerida para la erradicación del VIH eran algo prematuras [29, 31].

1.1.1.5. DIVERSIDAD DE LA SECUENCIA VIRAL.

Los mecanismos responsables de la gran variabilidad del VIH están relacionados con la replicación del virus. Así, la alta tasa de error de la RT viral fomenta esta variabilidad que unida a la elevadísima tasa de replicación del VIH hace que se amplifique extraordinariamente la diversidad de su genoma. A todos estos mecanismos endógenos virales hay que sumarle la presión selectiva que el hospedador ejerce en la evolución del virus [32].

La variabilidad genética del VIH constituye un desafío para el desarrollo de métodos fiables que permitan realizar correctos cribados, identificación y monitorización de la infección viral. Este hecho es especialmente relevante por la introducción de múltiples variantes del VIH como consecuencia de la inmigración o los viajes internacionales. Puede que este hecho haga que el rendimiento de las pruebas diagnósticas sea menor [33]. En la actualidad, más del 20% de las nuevas infecciones por el VIH en nuestro país y gran parte de Europa se debe a cepas distintas del VIH-1 subtipo B, que es el predominante en el mundo occidental [34]. Este panorama epidemiológico ha

incrementado el interés por estas variantes en aspectos tales como su correcta detección, tasa de progresión y respuesta al tratamiento antirretroviral [35].

1.2. INFECCIÓN POR EL VIH EN EL RECIÉN NACIDO. EPIDEMIOLOGÍA.

1.2.1. VÍAS DE TRANSMISIÓN.

Las vías de transmisión de la infección por el VIH han sido bien identificadas e incluyen contagio por vía sexual, por vía parenteral y transmisión madre-hijo. La **vía vertical** constituye en la actualidad el principal mecanismo de infección del VIH en la edad pediátrica y puede ocurrir tanto en el embarazo, parto o lactancia. El 10% de los casos de infección vertical ocurren antes del tercer trimestre, el 75% en las etapas finales de la gestación o en el parto y entre 10-15% pueden acontecer durante la lactancia materna [36]. Sin aplicar ninguna medida profiláctica en el 15-30% de los casos la infección se transmite desde la madre al niño [37-40]. Debido al uso de la TAR (terapia/tratamiento antirretroviral), en la madre durante la gestación, el parto y en las primeras semanas de vida del niño; junto a la posibilidad de cesárea electiva la probabilidad de contagio madre-hijo se han reducido a < 2% [41, 42].

1.2.2. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL NIÑO.

En los 2-3 primeros meses de vida, la infección por el VIH cursa, en la mayoría de los casos, sin clínica o con sintomatología inespecífica leve, por lo que, el diagnóstico precoz se basa en pruebas de laboratorio. El paso de anticuerpos tipo Ig G (inmunoglobulina G) a través de la placenta hace preciso el empleo de métodos virológicos directos para el diagnóstico en menores de 18 meses de edad [43]. En el recién nacido y el lactante la prueba de detección del número de copias de ARN viral en plasma por PCR (ARN-VIH) es el test diagnóstico de elección. La sensibilidad de esta técnica en la primera semana de vida es del 25-40%, para aumentar al 90-100% a partir de la tercera semana de vida. Los tests de detección del ADN viral (integrado en el genoma de las células mononucleares de sangre periférica) de primera generación están descatalogados en España, debido a que identifican peor la infección por subtipos no B del VIH; sin embargo, algunos tests de detección de ADN viral desarrollados posteriormente han superado dicha limitación y se utilizan en algunos centros para el diagnóstico de la transmisión vertical, con una sensibilidad y una especificidad equivalentes, o incluso superiores, a los tests de CV. La transmisión vertical del VIH

puede descartarse con 2 cargas virales negativas, una después del mes y otra después de los 4 meses de vida [44, 45]. Por el contrario, cualquier viremia positiva debe confirmarse cuanto antes en una segunda extracción. Una CV positiva en la primera semana de vida indica infección intraútero, mientras que un resultado positivo ulterior (con un resultado negativo al nacer) es compatible con una infección intraparto [46]. En el lactante no infectado se recomienda comprobar la pérdida de los anticuerpos VIH maternos (serorreversión), que suele ocurrir entre los 12 y los 18 meses de vida [46-48].

1.2.3. INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL MUNDO.

A finales de 2011, 34 millones de personas [31,4 millones-35,9 millones] vivían con el VIH en todo el mundo. Se calcula que el 0,8% de los adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 49 años son seropositivos, pero la morbilidad de la epidemia sigue variando considerablemente entre países y regiones. África subsahariana sigue siendo la región más afectada: prácticamente 1 de cada 20 adultos (un 4,9%) vive con el VIH, lo que representa el 69% de las personas seropositivas de todo el mundo. Aunque la prevalencia regional de la infección es casi 25 veces superior en África subsahariana que en Asia, casi 5 millones de personas viven con el virus en Asia meridional, sudoriental y oriental. Después de África subsahariana, las regiones más afectadas son el Caribe y Europa oriental y Asia central, donde en 2011 el 1% de los adultos vivía con el VIH.

En todo el mundo la cifra de nuevas infecciones sigue cayendo: el número de personas (adultos y niños) que se infectaron por el VIH en 2011 (2,5 millones [2,2 millones–2,8 millones]) fue un 20% menor que en 2001.

En 2011, 1,7 millones [1,5 millones-1,9 millones] de personas fallecieron por causas relacionadas con el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) en todo el mundo, lo que representa un descenso del 24% de la mortalidad relacionada con el VIH respecto de 2005. En África subsahariana el número de personas que fallecieron por causas relacionadas con el SIDA descendió un 32% entre 2005 y 2011, si bien en 2011 se produjeron en la región el 70% de todas las muertes relacionadas con el SIDA. El Caribe (48%) y Oceanía (41%) fueron testigos de descensos significativos durante este mismo periodo de tiempo.

Más modestos son los datos de América Latina (10%), Asia (4%) y Europa occidental y central y América del Norte (1%). Sin embargo, la mortalidad relacionada con el SIDA

aumentó significativamente en otras dos regiones: Europa oriental y Asia central (21%) y Oriente Medio y África septentrional (17%).

En 2011, 330.000 [280.000-390.000] niños se infectaron por el VIH. Esto representa un descenso del 43% respecto a 2003 (cuando se produjeron 560.000 [510.000-650.000] nuevas infecciones infantiles] y del 24% respecto a 2009 [cuando 430.000 [370.000-490.000] niños contrajeron la infección).

Más del 90% de los niños que se infectaron por el VIH en 2011 vivían en África subsahariana. En esta región, el número de nuevas infecciones en este grupo de edad descendió un 24% entre 2009 y 2011. También se han producido descensos significativos en el Caribe (32%) y Oceanía (36%), y más modestos en Asia (12%), América Latina (24%) y Europa oriental y Asia central (13%). Sin embargo, estas tres regiones habían conseguido previamente reducir de forma significativa el número de nuevas infecciones en niños. Oriente Medio y África septentrional es la única región que todavía no ha observado un descenso de la infección en esta población.

De 2009 a 2011, la profilaxis antirretroviral evitó que 409.000 niños se infectaran por el VIH en países de ingresos bajos y medios.

En países de ingresos bajos y medios, la cobertura de la TAR efectivas para prevenir la transmisión materno infantil llegó al 57% [51-64%] en 2011. Aunque los países de ingresos altos mantienen desde hace tiempo una cobertura prácticamente universal de los medicamentos antirretrovirales para mujeres embarazadas, sólo el Caribe se ha acercado a estos altos niveles con una cobertura del 79% [67-97%] (Fig. 3.1). En África subsahariana, donde vive el 92% de las mujeres embarazadas seropositivas, el 59% de estas [53-66%] recibió tratamiento antirretroviral. La cobertura parece ser sustancialmente menor en Asia meridional y sudoriental (18% [13-23%]) y en Oriente Medio y África septentrional (7% [6-9%]).

En 2011, solo el 28% [25-31%] de los niños de entre 0 y 14 años elegibles para el tratamiento recibía tratamiento antirretroviral. El porcentaje de mujeres embarazadas seropositivas elegibles que recibía TAR para su propia salud en 2011 era del 30% [27-32%], una cifra inferior a la cobertura estimada para todos los adultos elegibles (según las directrices de la OMS), el 54% [51-59%].

A finales de 2011 se ha llegado a una cifra de 8 millones de personas en tratamiento antirretroviral, un dato 20 veces superior al de 2003. Sin embargo la brecha en el acceso infantil al tratamiento aún persiste, con una cobertura mundial mucho menor en niños (28%) que en adultos (54%).

Estos datos indican un avance importante para alcanzar las metas de la Declaración política de las Naciones Unidas sobre el VIH y el SIDA de 2011 para el 2015 uno de cuyos objetivos es eliminar las nuevas infecciones entre niños y reducir significativamente el número de madres que fallecen por causas relacionadas con el SIDA [49].

1.2.4. INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN ESPAÑA.

En 1981 se detectó el primer caso de SIDA pediátrico en España en un niño hemofílico y en 1984 el primer caso por transmisión madre-hijo [50]. Desde entonces el número de casos nuevos de SIDA en niños ha ido aumentando hasta alcanzar el máximo en 1988, y a partir de ese año se observa una estabilización o débil descenso en su incidencia gracias al control de la transmisión madre-hijo.

Según las notificaciones recibidas hasta el 30 de junio de 2012 en el Registro Nacional de Casos de SIDA, se estima, que en 2011 se realizaron en España 2.763 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 84,1/millón de habitantes. El 83% eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años. La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente, 54%, seguida de la heterosexual, 31%, y la que se produce entre usuarios de drogas inyectadas, 5%. El 37% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. El 46% del global de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío.

Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados de SIDA ha experimentado un progresivo declive, de forma que los notificados en 2010 suponen un descenso del 83% respecto a los notificados en 1996, año previo a la generalización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. La proporción de casos pediátricos (menores de 15 años) se sitúa en el 0,2%.

El Registro Nacional de SIDA ha recogido 81855 casos declarados desde 1981 hasta junio de 2012. Con respecto al 2010, en el año 2011 se evidenció un descenso del 13% en el número de casos entre los varones y un 18% entre las mujeres. Esta tendencia descendente se observa en las tres principales categorías de transmisión. Hasta 1997 la proporción de casos de SIDA en personas cuyo país de origen no era España estuvo por debajo del 3%. Pero a partir de 1998 esta cifra subió progresivamente hasta alcanzar el 30% en 2011.

En el último quinquenio, la tuberculosis de cualquier localización siguió siendo la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente, afectando al 28% de los casos; le sigue la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (23%) y la candidiasis esofágica (13%).

A pesar del marcado descenso de la incidencia de SIDA en España desde la extensión de los nuevos tratamientos antirretrovirales, el nuestro sigue siendo uno de los países con mayor incidencia de SIDA en Europa Occidental y hasta en el 50% de los casos el diagnóstico es tardío.

En 2011 se diagnosticaron 8 nuevos casos nuevos de infección por el VIH por transmisión vertical en España (50% son de origen subsahariano). El número de casos declarados en niños <15 años hasta junio 2012 fue de **966** (502 niñas y 464 niños) por transmisión madre-hijo [51].

1.3. EFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN.

El sistema inmune funciona mediante una serie de complejas interacciones entre células y moléculas, orquestadas de forma efectiva en la defensa contra procesos dañinos para el organismo. En el caso de las infecciones virales, las células T inician su control mediante una respuesta específica frente a cada tipo de virus. Sin embargo, la infección por el VIH supera este mecanismo de protección.

1.3.1. LINFOCITOS T-CD4⁺.

Los linfocitos T-CD4⁺ activados son la principal diana del VIH, a la vez que constituyen su principal fuente de producción. Cada día se generan entre 10⁹ y 10¹⁰ partículas virales con una vida media de 6 horas, que son las responsables de continuar el ciclo de infección de nuevos linfocitos. El balance entre la producción y muerte de estas células tiene como resultado el recuento de linfocitos T-CD4⁺ en estos pacientes [27]. Este

estado de inmunoactivación y recambio celular es muy importante en la infección aguda por el VIH [52].

La disminución de los linfocitos T-CD4⁺ se produce por diversos mecanismos, entre los que se incluyen un efecto citopático directo, la apoptosis inducida por proteínas virales (gp120, gp41), la lisis mediada por mecanismos inmunitarios por respuesta celular específica (respuesta CTL) o inespecífica (células “asesinas naturales” o NK), por anticuerpos, por el bloqueo de su producción tímica o por su redistribución con un “atrapamiento” linfático. La pérdida de la capacidad del organismo de mantener la cifra de linfocitos T-CD4⁺ dentro de los valores normales es la responsable de la inmunosupresión celular que permite el desarrollo de infecciones oportunistas y tumores y la manifestación del SIDA [53]. El espectro de la disfunción inmunitaria se caracteriza por la depleción de los linfocitos T-CD4⁺ y una menor respuesta frente a los antígenos, mitógenos, aloantígenos y anticuerpos anti CD3, con una menor producción de IL-2 y otras alteraciones en la producción de citocinas. Al final se pierden las respuestas de las células T citotóxicas específicas para el VIH y algunas funciones de las células presentadoras de antígenos. Aumentan las células CD8⁺ activadas e inactivas, los valores de β2-microglobulina y neopterinina en suero o plasma, la activación policlonal de células B, siendo dichas células refractarias a los activadores de células B independientes de las células. También se ven aumentados los autoanticuerpos y los inmunocomplejos [54].

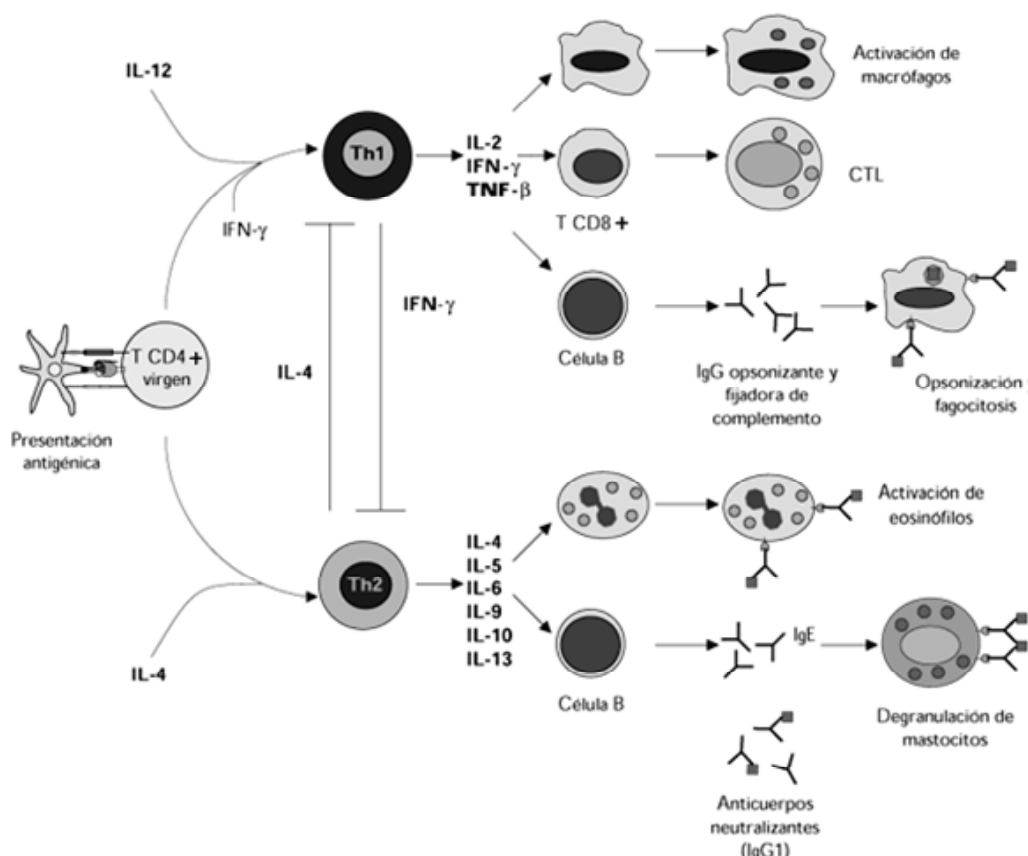
1.3.2. LINFOCITOS T-CD8⁺.

El porcentaje o número absoluto de linfocitos T-CD8⁺ varían a lo largo del curso de la enfermedad por el VIH. Después de la infección aguda se observa un incremento de linfocitos T-CD8⁺ por encima de los valores descritos en la población no infectada, que puede permanecer elevado durante un tiempo prolongado [55, 56]. Este aumento de los linfocitos T-CD8⁺ durante todo el período de infección, menos en la fase tardía de la enfermedad, puede reflejar la expansión de las células T citotóxicas CD8⁺ VIH-específicas [57-59]. Durante la progresión de la enfermedad se observa una pérdida de la actividad citotóxica, que no sólo afecta a la dirigida contra el VIH, sino a otros antígenos comunes como los del Virus de Epstein Barr o *Mycobacterium tuberculosis* [60].

1.3.3. DESREGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE.

La infección por el VIH induce profundas alteraciones en el sistema inmune [61]. Por un lado, las citocinas regulan la función inmune y modulan la expresión del virus [62] jugando un papel importante en la interacción entre las células efectoras y accesorias durante la infección por el VIH. Esto sugiere que la alteración en su producción puede contribuir en el desarrollo de la inmunodeficiencia [63]. Por otro lado, la diversa funcionalidad de las células T cooperadoras (T helper o Th) está determinada por el patrón de citocinas que secretan, pudiendo ser de tipo Th1 o Th2. Las citocinas tipo Th1 (IL-2, IFN- γ , IL-12, etc.) promueven la inmunidad mediada por células, mientras que las citocinas tipo Th2 (IL-5, IL-10, IL-4, etc.) facilitan la respuesta inmune humoral [64] (**Figura 5**).

Figura 5. Funciones efectoras de las subpoblaciones T-CD4⁺ (Th1 y Th2). (Adaptado de Abbas y colaboradores, 1996 [65]).



En individuos adultos infectados con el VIH se ha relacionado el cambio de un patrón de citocinas Th1 a Th2 a un mayor riesgo de progresión de la infección por el VIH [66, 67], aunque esta hipótesis ha sido cuestionada por otros autores [68]. A su vez, se ha

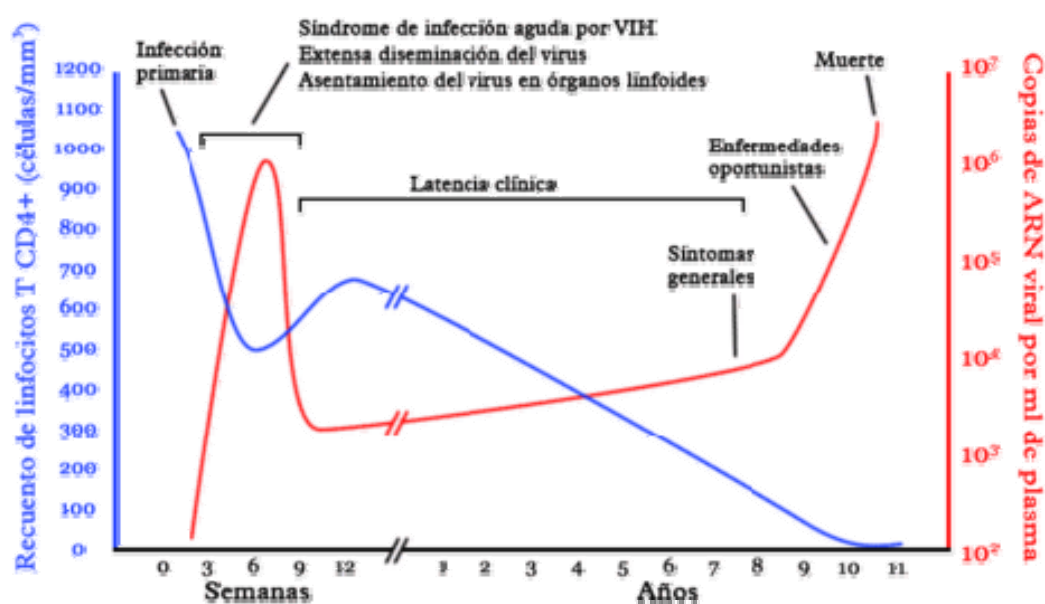
encontrado una asociación positiva entre la CV alta en adultos VIH asintomáticos y las concentraciones plasmáticas elevadas de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), receptor soluble de TNF tipo II, receptor soluble de IL-2, β 2-microglobulina y neopterina [69]; indicando que existe una asociación entre la activación inmune y el nivel de replicación del VIH. También se ha observado asociación entre TNF- α y CV en pacientes con síntomas graves [70]. La CV en el niño, al igual que en el adulto, es el marcador virológico que mejor predice el curso de la infección [71]. El virus o los productos virales incrementan la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 [72]. Algunas de ellas, como el TNF- α , pueden incrementar la replicación viral [73].

1.4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.

1.4.1. CURSO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN INMUNO-PATOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.

El curso clínico de la infección por el VIH incluye por lo general tres fases (Figura 6): a) infección primaria, b) fase de latencia clínica y c) enfermedad de SIDA propiamente dicha.

Figura 6. Curso clínico de la infección VIH (Adaptado de www.medicina.unmsm.edu.pe).



Durante la infección primaria aparece un síndrome mononucleosico aproximadamente de 3 a 6 semanas después de la infección [74]. En las primeras 2-8 semanas de infección

se produce una caída significativa de linfocitos T-CD4⁺ en sangre periférica [75]. Cuando el paciente pasa a la fase de latencia clínica estos valores de linfocitos T-CD4⁺ pueden recuperarse, pero normalmente no alcanzan los valores previos a la infección. Además se observa una replicación masiva del virus después de la tercera semana de infección. Durante este periodo se detectan fácilmente virus infectivos y proteínas virales tanto en el plasma como en el líquido cefalorraquídeo, y la cantidad de viriones varía entre 10⁶ y 10⁷ por mililitro [74, 76].

Se ha comprobado que de 3 a 6 semanas posteriores a la infección se detectan respuestas inmunes específicas frente al virus, que se asocian con una caída de la viremia y de los valores de antígenos virales en plasma [77]. La caída de viremia en la infección primaria se ha asociado también a la aparición de células T citotóxicas específicas frente al VIH [78]. Las terapias antirretrovirales administradas durante esta fase de infección primaria han mostrado su eficacia por incrementar los valores de linfocitos T-CD4⁺ y mejorar el curso clínico de la enfermedad en comparación con los individuos infectados por el VIH que no fueron tratados [79].

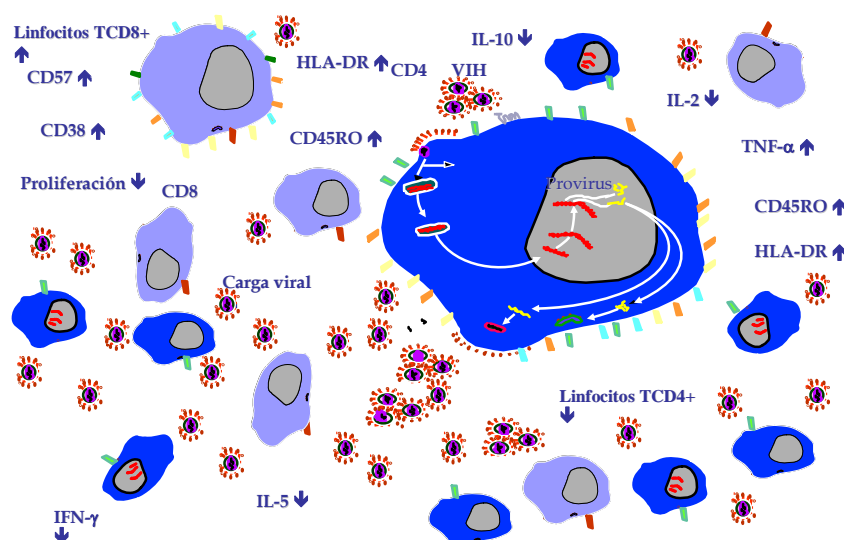
En el ganglio linfático y órganos linfoides, los principales reservorios del VIH son los linfocitos T-CD4⁺ estando infectados el 40% de los linfocitos. El 99% de los linfocitos infectados posee una infección latente, y tan solo el 1% de los linfocitos infectados posee una infección activa. Respecto a la infección latente, se ha descrito que los linfocitos T-CD4⁺ de memoria en reposo con infección latente pueden tener una vida media de 43 meses [29, 30]. Por otro lado, a pesar de esta baja proporción de infecciones activas, su cinética de replicación es extraordinariamente elevada: se producen diariamente 10⁹-10¹⁰ viriones que llevan a la destrucción de 10⁷⁻⁸ linfocitos T-CD4⁺/día por efecto citopático directo; es decir el 1% de los linfocitos totales del organismo. Esto llevaría a una rapidísima destrucción del sistema inmune. Sin embargo, el organismo es capaz de reponer durante largo tiempo los linfocitos destruidos hasta llegar al agotamiento y a la fase de inmunodeficiencia avanzada.

1.4.2. RELACIÓN ENTRE SISTEMA INMUNE Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA.

El principal efecto de la infección por el VIH en el organismo es una progresiva **pérdida del número de linfocitos T-CD4⁺** en sangre periférica y tejido linfoide [80]. La inmunodeficiencia producida por el VIH es el resultado de una desregulación de la

dinámica de las células T. Se observan defectos funcionales en las células, que incluyen fallos en la proliferación y en la producción de citocinas en respuesta a antígenos comúnmente encontrados y anergia para hipersensibilidad retardada en la piel. Además de la profunda deficiencia inmune, el VIH también induce un estado de activación inmune crónica en los linfocitos T-CD4⁺, T CD8⁺ y monocitos (Figura 7).

Figura 7. Alteraciones en el sistema inmunológico durante la historia natural de la infección por el VIH.



Este hecho limita la capacidad del huésped de generar defensas contra patógenos oportunistas, potenciando la propagación del VIH ya que los linfocitos T-CD4⁺ activados son más permisivos a la replicación del virus [60].

Las infecciones oportunistas son principalmente debidas a defectos en número y funcionalidad de los linfocitos T-CD4⁺, como resultado directo o indirecto de la infección por el VIH. Los efectos directos incluyen citotoxicidad con pérdida de linfocitos T-CD4⁺ y entre los indirectos cabe destacar: disminución de la proliferación y diferenciación de linfocitos T-CD4⁺; desregulación y disminución de la producción de IL-2; formación de colonias defectivas y otras alteraciones a nivel de precursores, como la infección de células progenitoras CD34⁺ de la médula ósea y timocitos. Estos defectos pueden contribuir a la falta de reconstitución o recuperación de linfocitos T en fases más tardías de la enfermedad [81].

La infección por el VIH se caracteriza por una inversión del cociente de linfocitos T-CD4⁺/CD8⁺ [82]. Hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, el número total de linfocitos T-CD4⁺ permanece relativamente constante con el aumento de linfocitos T-CD8⁺ que contrapesan la pérdida de linfocitos T-CD4⁺. Este fenómeno se llama homeostasis de los linfocitos T y ha sido descrito en otras enfermedades [83]. En las fases tardías de la infección, los defectos en la linfopoyesis producen una incapacidad para mantener la homeostasis de los linfocitos T, produciéndose la pérdida subsiguiente de ambos tipos de linfocitos-CD4⁺ y CD8⁺.

En la historia natural de la infección el mayor descenso de linfocitos-CD4⁺ ocurre en el primer año de vida (250 linfocitos/mm³/año), disminuyendo entre 1 y 6 años a razón de 73 linfocitos/mm³/año. A partir de los 6 años de edad el descenso de linfocitos T-CD4⁺ es similar al de adultos (60 células/mm³/año).

El valor predictivo de los linfocitos T-CD4⁺ es menor en recién nacidos y niños pequeños, debido al solapamiento en los primeros meses de vida entre progresores rápidos y lentos. Las variaciones en el número total de linfocitos T-CD4⁺ en la infancia hace pensar que hasta la edad de 6 años es más útil el empleo del porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ para monitorizar la progresión de la infección, aunque con recuentos de linfocitos T-CD4⁺ totales <3.000 se debe ser cauto en la interpretación [84]. Un porcentaje bajo de linfocitos T-CD4⁺ es un marcador de mal pronóstico de progresión de la infección, aunque no hay un punto de corte del porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ definido que indique evolución a SIDA o muerte, especialmente en niños menores de un año. En estos niños el riesgo de progresión a SIDA independientemente del estadio inmunológico es superior que en los niños de mayor edad [71, 85, 86]. El número total y valor absoluto de linfocitos T-CD4⁺ son marcadores importantes de progresión clínica y se deben utilizar siempre aunque parece que su utilidad es mayor a partir de los 6 años de edad [82]. Sin embargo, trabajos recientes recomiendan utilizar, cuando se va a iniciar un TAR, el número total de linfocitos T-CD4⁺ y no el porcentaje, puesto que éste parecer tener menor valor pronóstico independientemente de la edad [87].

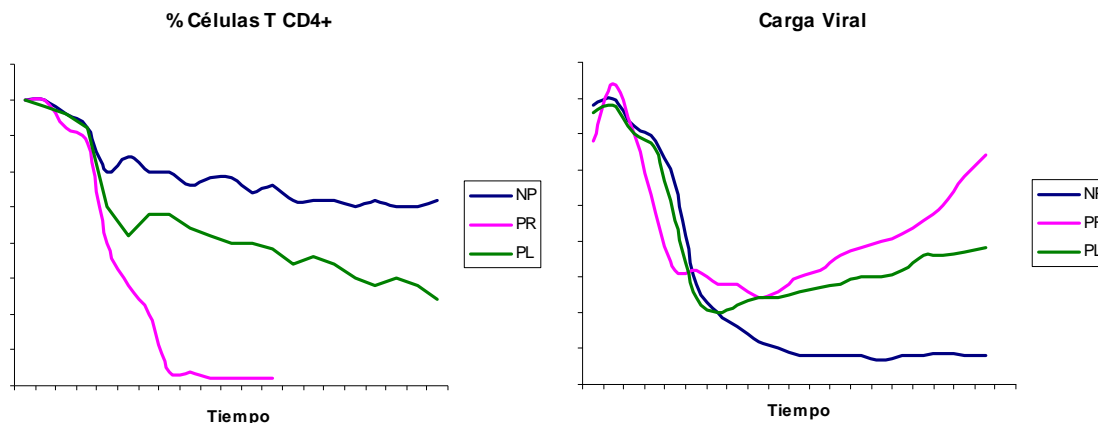
Con el TAR se observa un incremento mantenido de linfocitos T-CD4⁺ [88]. Estos cambios cuantitativos están acompañados de cambios cualitativos en la respuesta inmune y disminución del riesgo de padecer infecciones oportunistas [89, 90].

La infección por el VIH se ha asociado con un importante aumento de la inflamación mucosa caracterizado por incremento de la expresión de correceptores CCR5, CXCR4 y beta-citocinas [91]. En los últimos años, la visión sobre los mecanismos inmunopatogénicos de la infección por el VIH se han modificado y ampliado sobre la base de distintos descubrimientos: el papel del sistema GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) o sistema inmunitario asociado a mucosas como diana referente de la infección por el VIH, la activación crónica del sistema inmunitario como mecanismo de inmunosupresión y la importancia de los factores del hospedador en la generación de infecciones con distinto grado de virulencia [92].

1.4.3. PATRONES CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS EN NIÑOS VIH.

La infección por el VIH tiene dos formas de presentación en niños infectados por el VIH (Figura 8): una infección precoz y evolución rápidamente progresiva y una infección tardía con evolución más lenta [93].

Figura 8. Representación esquemática del curso evolutivo de la infección en niños por el VIH en base a la carga viral y el recuento de linfocitos T-CD4⁺. NP: no progresores; PR: progresores rápidos; PL: progresores lentos.



La forma precoz afecta entre el 10 y el 20% de los niños infectados por vía vertical. En los primeros cuatro meses de vida presentan síntomas clínicos inespecíficos de infección, para desarrollar de forma rápidamente progresiva un SIDA precoz. Más del 80% de los niños con este patrón clínico fallecen antes de los dos años de vida [94]. Se postula que estos niños probablemente resultaron infectados intraútero en fases precoces del embarazo, momento en que el timo y el sistema inmunológico del feto están muy inmaduros y no pueden llegar a desarrollarse adecuadamente al verse infectados por el VIH [95, 96]. Estos niños, ya en el momento mismo del nacimiento, presentan signos

viroológicos e inmunológicos de infección. Se puede detectar el VIH por PCR en los primeros siete días de vida, a veces con CV muy altas [97, 98], acompañadas en la mayoría de los casos de daño del sistema inmune.

La forma de evolución lenta afecta al 80% de los niños, que presentan síntomas clínicos de infección tardíamente, alrededor de los 12 meses de edad. Tienen una evolución y progresión más lenta de su enfermedad y mejor pronóstico que los niños descritos en el apartado anterior, con un tiempo medio de desarrollo de SIDA de 5 años y una media de supervivencia de 6-9 años, antes de que se aplicaran las nuevas terapias [99, 100]. Este grupo de niños corresponde muy probablemente a los infectados perinatalmente, al final de la gestación o en el momento del parto. Su sistema inmune aunque es inmaduro y *virgen* es capaz de iniciar una respuesta frente al VIH que les permite durante meses o años convivir con la infección, hecho que a la larga se traduce en una mayor supervivencia. Aunque las alteraciones inmunológicas aparecen tardíamente [101], los niños pueden presentar signos inespecíficos de infección en los primeros 6-12 meses de vida. Estos síntomas suelen mejorar superado el primer año, incluso desaparecer, para dar paso a un periodo asintomático de 2 a 5 años de duración, en los que los niños presentan síntomas leves de enfermedad. Pasado estos 4-5 años se produce un deterioro inmunológico en ausencia de terapia antirretroviral [102, 103]. Estos niños al nacer no presentan signos clínicos, inmunológicos ni virológicos de infección. Suelen tener pruebas de diagnóstico de detección directa del virus negativas en el momento del nacimiento que se positivizan en las siguientes 4-6 semanas de vida, con elevadas CV, como correspondería a una infección recientemente acaecida [98]. El patrón virológico encontrado es superponible al que presentan los adultos en la primoinfección.

Las características inmunológicas y biológicas de estos dos grupos indican que la infección se ha producido en distintos momentos de la maduración fetal, y por lo tanto de la maduración inmunológica [104, 105]. El recién nacido no infectado está en condiciones de desarrollar una respuesta inmunológica adecuada, si bien no tiene memoria inmunológica, ya que, no se ha expuesto a antígenos ambientales. Por esta razón la respuesta humoral de los lactantes madura con la exposición ambiental. Los niños infectados por transmisión vertical, por el defecto inmunológico secundario a la infección por el VIH, presentan la mayoría de las veces una respuesta deficitaria, que a su vez facilita otras infecciones intercurrentes.

Un porcentaje pequeño de individuos infectados por el VIH no muestran evidencias de progresión de la enfermedad durante un largo periodo de tiempo [106-108]; son los denominados no progresores a largo plazo (menos del 5%). Se han identificado no progresores a largo plazo tanto en niños como en adultos infectados por el VIH, pero no se han encontrado ningún rasgo demográfico que los diferencie fiablemente del progreso típico de otros pacientes. Los mecanismos que pueden determinar un curso de no progresión durante la infección por el VIH incluyen factores genéticos, un sistema inmunológico eficaz capaz de controlar la replicación del virus o una infección con una producción atenuada del VIH. Los niños no progresores a largo plazo son aquellos que superados los 7-8 años de edad están clínicamente asintomáticos o con síntomas leves de la infección (categoría N, A), no presentan alteraciones inmunológicas, y no tienen historia de terapia antirretroviral [103].

Los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC), establecieron en el año 1994 un sistema de clasificación de la enfermedad por el VIH para los menores de 13 años, que tiene en cuenta tanto la situación clínica como inmunológica de los niños [109]. La clasificación incluye también los criterios necesarios para el diagnóstico de la infección.

Los CDC definen 4 categorías clínicas mutuamente excluyentes (Tabla 1): **N** para pacientes asintomáticos o con una única manifestación de las consideradas en el siguiente estadio, **A** para definir a los pacientes con sintomatología leve, que incluye la mayoría de manifestaciones inespecíficas de la infección por el VIH, **B** sintomatología moderada y por último **C**, que define los pacientes con formas más graves de enfermedad o criterios diagnósticos de SIDA a excepción de la Neumonía intersticial linfoide (NIL). La NIL, es una manifestación patognomónica de la infección por el VIH pediátrica, que aun considerándose criterio de SIDA (en la clasificación de los CDC de 1987), tiene un curso más benigno que el resto de condiciones y por este motivo se incluyó en la categoría B de la clasificación de los CDC de 1994. Los pacientes suelen progresar de una categoría a otra de forma escalonada, aun cuando algunos de ellos pueden pasar directamente de categoría N o A a la C. Esta misma clasificación tiene en cuenta la situación inmunológica (Tabla 2) y para ello establece en función de la edad (<1 año, de 1-5 años y 6-12 años), y el porcentaje y/o número absoluto de linfocitos CD4⁺, tres categorías: **1** para los niños sin alteraciones del porcentaje o recuento de CD4⁺, **2** con inmunodeficiencia moderada y **3** que incluye aquellos pacientes con

recuentos y/o porcentajes más bajos de CD4⁺. Por lo tanto los pacientes se clasificaran utilizando la letra que defina su situación clínica y el número que determine su situación inmunológica (Tabla 3): N1, N2, N3, A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3.

Tabla 1. Clasificación clínica de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

CATEGORÍA N: ASINTOMÁTICA
Niños que no presentan signos o síntomas atribuibles a la infección por VIH o aquellos que manifiestan tan solo una de las condiciones descritas en la categoría A.
CATEGORÍA A: SINTOMATOLOGÍA LEVE
Niños que presentan dos o más de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C. Linfadenopatía (>0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral=1 localización) Hepatomegalia Esplenomegalia Dermatitis Parotiditis Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media.
CATEGORÍA B: SINTOMATOLOGÍA MODERADA
Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo se describen a continuación algunas de las condiciones clínicas de la categoría B: Anemia (<8 gr/dL), neutropenia (<1000/mm ³), o trombocitopenia (<100.000/mm ³) persistentes >30 días. Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único). Candidiasis, orofaríngea (mugüet), persistente (>2 meses) en niños mayores de 6 meses. Cardiomiopatía. Infección por Citomegalovirus, con inicio durante el primer mes de vida. Diarrea, recurrente o crónica. Hepatitis. Estomatitis herpética (virus herpes simplex-VHS), recurrente (más de dos episodios en un año). VHS bronquitis, neumonitis, o esofagitis que se presentan durante el primer mes de vida. Herpes zoster que afecta al menos en dos episodios distintos a más de un dermatoma. Leiomiomas. Neumonía intersticial linfoide (NIL) o Hiperplasia pulmonar linfoide (HPL). Nefropatía. Nocardiosis. Fiebre persistente (>1 mes). Toxoplasmosis, con inicio antes del mes de vida. Varicela, diseminada.
CATEGORÍA C: SINTOMATOLOGÍA GRAVE
Niños que presentan alguna de las condiciones enumeradas en la definición de caso Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) de 1987, a excepción de la NIL. Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un periodo de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres). Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones) Coccidiomicosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).

<p>Criptococosis extrapulmonar.</p> <p>Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes.</p> <p>Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos).</p> <p>Encefalopatía (como mínimo uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes con la infección VIH que puedan explicar éstas alteraciones): a) Pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual, verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o test neuropsicológicos. b) Alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía axial computarizada o resonancia nuclear magnética (se requieren alteraciones importantes en éstas pruebas para el diagnóstico en niños menores de 2 años). c) Déficits motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha.</p> <p>Infección por herpes simplex con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida.</p> <p>Histoplasmosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).</p> <p>Sarcoma de Kaposi.</p> <p>Linfoma primario de Sistema Nervioso Central</p> <p>Linfoma de Burkitt, o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.</p> <p>Infección por Mycobacterium tuberculosis, diseminada o extrapulmonar.</p> <p>Infección por otras especies de Mycobacterium o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).</p> <p>Infección por Mycobacterium avium complex o Mycobacterium kansasii, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).</p> <p>Neumonía por Pneumocystis jirovecii.</p>
--

Tabla 2. Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos T-CD4⁺ específicos para cada edad en número total y en porcentaje.

Categoría inmunológica	EDAD DE LOS NIÑOS					
	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
1: Sin Inmunodepresión	>1500	>25	>1000	>25	>500	>25
2: Inmunodepresión Moderada	750-499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3: Inmunodepresión severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Tabla 3. Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica (*)

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	N: Asintomática	A: Síntomas leves	B: Síntomas moderados	C: Síntomas Graves
1: Sin inmunodepresión	N 1	A1	B1	C1
2: Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3: Inmunodepresión severa	N3	A3	B3	C3

* Los niños cuya situación serológica para el VIH no está confirmada se clasifican usando la tabla anterior con la letra E (Expuestos perinatalmente) precediendo el código de clasificación correspondiente (Ejemplo: EN2).

1.4.4. USO CLÍNICO DE LA CARGA VIRAL.

El valor de la CV se relaciona inversamente con el pronóstico. Aunque la CV suele ser baja al nacer (<10.000 copias/ml), aumenta enormemente hacia los 2 meses de vida, pudiendo alcanzar incluso niveles de hasta 10 millones de copias/ml tras la primoinfección. A partir de ese momento, disminuye a un ritmo de 0,6 log₁₀/año los primeros 12-24 meses y posteriormente a 0,3 log₁₀/año, hasta alcanzar una estabilización de la CV o “set-point virológico”, en ausencia de tratamiento antirretroviral [110]. Durante el primer año de vida es difícil interpretar los valores de la CV, pues éstos se solapan tanto en niños con progresión a SIDA como en los que no progresan. El valor basal de los linfocitos T-CD4⁺ y la CV, así como sus cambios evolutivos, son los marcadores más precisos para evaluar el pronóstico [71, 84, 111].

Tras el primer año de vida los niños mantienen cargas virales muy elevadas, tardando varios años en alcanzar la estabilización de la CV [111]. Este patrón probablemente es reflejo de la inmadurez inmunológica del niño para contener la replicación viral [112]. Una estabilización de la CV >100,000 copias/ml en el niño mayor se asocia con un mayor riesgo de progresión de enfermedad, en especial si el porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ es <15%. La elevada CV observada en el niño menor de 12 meses interfiere en el valor predictivo de este marcador en la progresión de la enfermedad. Así, independientemente del nivel de la CV, todo niño menor de 12 meses infectado perinatalmente tiene elevado riesgo de progresión de la enfermedad [71].

1.5. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

El tratamiento/terapia antirretroviral combinado (TAR) ha reducido la morbimortalidad de la infección por el VIH en adultos y niños infectados, aumentando su supervivencia [113-119].

El TAR tiene la capacidad de preservar o restaurar el sistema inmunológico de los pacientes infectados, no obstante es incapaz de erradicar el virus [120]. Esta limitación determina que tanto los adultos como los niños infectados deban mantener el tratamiento de forma indefinida. Los efectos secundarios y la toxicidad asociada a los fármacos antirretrovirales [121], constituyen otra limitación de la TAR.

Los niños infectados por el VIH tienen una historia natural de la enfermedad, respuesta inmunológica y evolución de la CV diferentes a las del adulto [122-125]. Por tanto, algunos de los eventos de progresión considerados en adultos con infección por el VIH no son extrapolables a la edad pediátrica, siendo necesario tener siempre en cuenta la edad en la valoración del riesgo de progresión en un paciente determinado [126].

Por otro lado, la farmacocinética de los fármacos de la TAR es distinta en los niños, pudiendo modificarse a lo largo de las distintas etapas del desarrollo. Los menores requieren de preparaciones específicas, sencillas de administrar y de fácil dosificación. Los mayores obstáculos en el desarrollo y disponibilidad de la TAR en pediatría han sido la elaboración de preparados galénicos apropiados y la realización de estudios de farmacocinética específicos para las diferentes edades. Las dificultades para llevar a cabo ensayos clínicos en menores hacen que la mayoría de las pautas sean una adaptación de la experiencia previa en la edad adulta. Muchos de los nuevos fármacos de la TAR no tienen establecidas las dosis pediátricas, no recomendándose por este motivo su uso en niños. No obstante en circunstancias especiales y en ausencia de otras opciones terapéuticas, debido a la gravedad de la enfermedad, los niños pueden precisar de fármacos que no tienen indicación pediátrica.

Los progresos recientes en el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad por el VIH combinado con el desarrollo de agentes antirretrovirales potentes, ha incrementado el número de opciones de tratamientos antirretrovirales. Con el paso del tiempo hay más fármacos disponibles que demuestran supresión de la CV sostenida, aceptable toxicidad y perfiles de la administración adecuados lo que aumenta las opciones de tratamiento para los niños. Por otra parte, el conocimiento de la capacidad del virus de producir viriones nuevos continuamente en el tejido linfóide a lo largo del curso de infección por el VIH, incluso durante la fase clínicamente latente [127], y la alta tasa de replicación viral [27, 28]; ha favorecido la utilización de regímenes de terapias antirretrovirales combinadas en las fases iniciales de la infección.

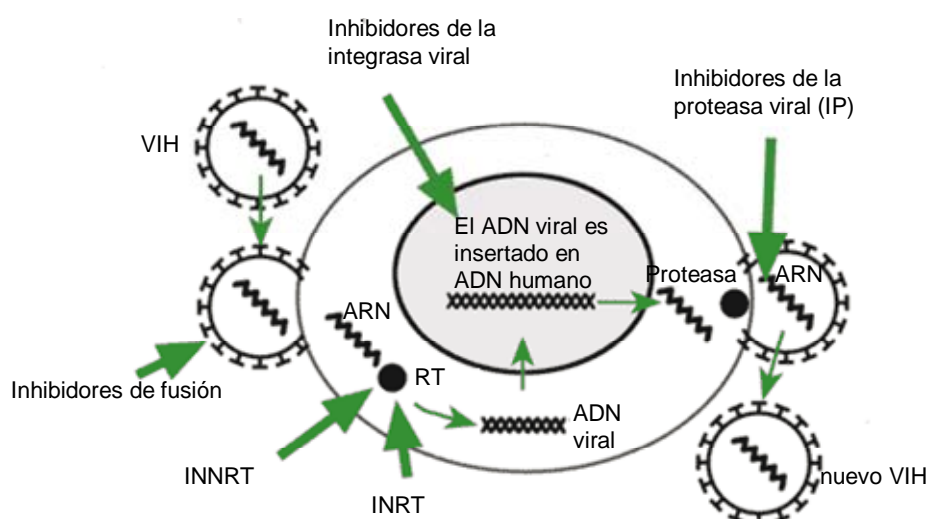
1.5.1. CICLO VIRAL Y AGENTES ANTIRRETROVIRALES.

Hay varios grupos de fármacos antirretrovirales, los inhibidores de la RT, los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores de la entrada (incluyendo los inhibidores de la fusión y los antagonistas del CCR5) y los inhibidores de la integrasa.

Los fármacos antirretrovirales se clasifican según el mecanismo de acción (Figura 9):

a) Los inhibidores de la RT viral fueron los primeros fármacos que se desarrollaron para el tratamiento de la infección por el VIH. La mayoría de los inhibidores de la RT son análogos de nucleósidos que actúan como terminadores de cadena durante la síntesis del ADN viral en virtud de su estructura (falta 3'-OH necesario para alargamiento de la cadena de ADN), aunque también hay inhibidores de la RT no análogos de nucleósidos que se utilizan en la clínica. Las desventajas de los inhibidores de la RT son los efectos secundarios, como múltiples trastornos neurológicos y hematológicos, la rapidez con la que aparecen variantes virales resistentes (cuasiespecies), la aparición de resistencias cruzadas y la falta de efecto en las células ya infectadas por el VIH que no necesitan el paso de la RT para completar el ciclo biológico del virus [128-130].

Figura 9. Sitios de acción de los distintos antirretrovirales.



-Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Los nucleósidos son compuestos derivados de las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) y pirimidínicas (citosina y timidina). Estos compuestos una vez fosforilados y convertidos en nucleótidos se incorporan en la cadena de ácido nucleico en formación. Análogos de la timidina son: zidovudina y estavudina, análogos de la adenosina son: didanosina y tenofovir, análogos de la citosina son: zalcitabina, lamivudina y emtricitabina y análogo de la guanina es: abacavir. Todos están aprobados en niños, con la excepción de tenofovir.

-Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN). Se trata de moléculas con grupos químicos con acción inhibitoria específica de la transcriptasa inversa del VIH. Son fármacos con baja barrera genética a las resistencias. Los ITINN aprobados en niños son efavirenz y nevirapina, estando en estudio etravirina y rilpivirina

b) Inhibidores de la Proteasa (IP): El mecanismo de acción de los IP está basado en el bloqueo de la acción de la enzima proteasa del VIH que está formada por 2 monómeros estructuralmente idénticos que se ensamblan para formar la región catalítica inhibida por estos fármacos [131]. Se unen a la poliproteína precursora de Gag entre las posiciones de las proteínas p24 y p17, componentes del virión y necesarias para la capacidad de infección del virus [132]. Los inhibidores de la proteasa se han convertido en drogas de elección para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con inhibidores de la RT [133, 134], ya que, la combinación de agentes que pueden inhibir la infección *de novo* de las células (inhibidores de la RT), con agentes que producen viriones defectivos no infectivos en células ya infectadas por el VIH (IP), producen una actividad antiviral potente.

Los IP fueron introducidos en 1996, lo que supuso un punto de inflexión en la historia natural de la enfermedad [135]. La llamativa reducción en la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VIH desde esa fecha está en relación con la utilización generalizada de combinaciones de al menos 3 fármacos con acción sinérgica frente al VIH en pautas conocidas como terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Son fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxidasa P450. Los fármacos que interaccionan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia. La interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos IP, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir como potenciador con lopinavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, saquinavir e indinavir. Salvo los dos últimos, todos están aprobados en niños, a diferentes edades.

d) Inhibidores de la Fusión. Representan una familia de fármacos que actúan evitando la entrada del VIH en la célula, a través de su interacción con el receptor de membrana.

Dos medicamentos de este tipo han sido aprobados: Enfuvirtida (Fuzeon o T-20) y Maraviroc (Selzentry o Celsentri, MVC). El mecanismo del primero de ellos se basa en que su secuencia es similar a la del dominio HR2 de la gp41 e interacciona en su lugar con el dominio HR1, impidiendo así el acercamiento de las membranas celular y viral previo a la fusión [136]. Tiene como inconveniente que debe administrarse por vía parenteral (subcutánea), cada 12 horas. Sólo está aprobada su utilización en niños mayores de 6 años. El MVC bloquea la entrada del virus en la célula a través del bloqueo de los correceptores CCR5 [137]. El MVC presenta una actividad potente frente a cepas con tropismo CCR5 tanto en cepas salvajes como con mutaciones para ITIAN, ITINN o IP, con los que no comparte resistencia cruzada. Se encuentra en estudio en la población pediátrica.

e) Inhibidores de la integrasa viral. Previene la integración del ADN viral (provirus) en el ADN de la célula hospedadora. El primer antirretroviral de este tipo es el Raltegravir (Isentress, RGV, RAL).

1.5.2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

La TARGA en niños está basada en la actualidad en la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales. Generalmente se utilizan la combinación de dos ITIAN asociados a un IP o a un ITINN [138]. Por su gran difusión en la literatura médica se utiliza esta nomenclatura, aunque en la actualidad en muchos documentos científicos se habla de terapia o tratamiento antirretroviral combinado para referirse a esta modalidad de tratamiento.

Los diferentes abordajes terapéuticos existentes se basan en los parámetros clínicos y de laboratorio (linfocitos T-CD4⁺, CV), sin embargo, aún no existen criterios ideales para el inicio de la TARGA. El mejor momento para iniciar la TARGA parece ser cuando el sistema inmune aún no ha sufrido un daño irreversible y tampoco han aparecido cepas virales resistentes. De manera que los objetivos que deben perseguirse al iniciar la TARGA son los siguientes:

1. Viroológicos: supresión de la CV con valores indetectables en sangre (<50 copias/mL).
2. Inmunológicos: restaurar y/o preservar la función inmune de linfocitos T-CD4⁺.

3. Clínicos: mejorar la calidad de vida, disminuir las infecciones oportunistas y lograr la reincorporación del paciente al entorno laboral, social y familiar.
4. Epidemiológicos: reducir la mortalidad y morbilidad relacionada al VIH.
5. Económicos: Reducir el costo de atención de las infecciones oportunistas, los gastos de hospitalización y el cuidado de los pacientes.

Desde la introducción de la TARGA, el porcentaje de progresión a SIDA y las muertes relacionadas con el VIH en niños han disminuido de forma drástica [139, 140]. Este avance ha sido más evidente desde que en 1996 se comercializaran los primeros IP [141-143].

1.6. ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

1.6.1. ESTUDIO DE RESISTENCIAS A ANTIRRETROVIRALES.

El objetivo fundamental de la terapia en pacientes que nunca han recibido tratamiento debe ser disminuir al máximo la replicación viral [144]. No obstante, muchos niños que comienzan la TARGA no alcanzan CV indetectables probablemente debido a la presencia de mayores niveles de viremia en plasma, uso secuencial de pautas de tratamiento no del todo efectivas, incapacidad para alcanzar adecuados niveles del fármaco en sangre o ausencia de adherencia completa al tratamiento [145, 146]. Muchos de estos niños tienen cepas virales resistentes a los fármacos disponibles para tratar la infección y por tanto su pronóstico empeora. Sin embargo, aproximadamente un 40% de estos niños que no logran una supresión viral completa si obtienen beneficios inmunológicos de la terapia, con un aumento en la cifra de linfocitos T-CD4⁺, probablemente debido a la selección de cepas virales con menos *fitness* debido a la terapia [147].

La elevada tasa de replicación viral del VIH favorece el desarrollo de mutaciones en su genoma [28]. El número de variantes genéticas distintas que pueden coexistir en un paciente infectado se estima entre 10⁵ a 10¹⁰. A estas variantes se les denomina cuasiespecies, en las cuales pueden existir variantes minoritarias que porten mutaciones de resistencia a antirretrovirales. En presencia de fármacos antirretrovirales, las mutantes con resistencia se seleccionarán, convirtiéndose en la población dominante si no se suprime la replicación viral [148]. Por tanto, la resistencia se define como el

aumento en la capacidad de replicación viral en presencia de valores terapéuticos de fármacos antirretrovirales.

1.6.1.1. ENSAYOS DE RESISTENCIAS A ANTIRRETROVIRALES.

La resistencia a fármacos antirretrovirales tiene un origen genotípico y una traducción fenotípica. Esto determina los dos tipos de ensayos o pruebas de resistencia, las genotípicas y las fenotípicas.

a) Los ensayos genotípicos detectan mutaciones en el genoma del virus que confieren en mayor o menor grado resistencias. Se realizan aplicando técnicas de amplificación molecular siendo necesario una CV mínima de 500-1.000 copias/ml. Una de las principales limitaciones de los estudios de resistencias es que, por el momento, no son capaces de detectar mutaciones que no representan más del 15- 20% de la población viral. Existen pruebas específicas (PCR alelo específica, secuenciación de genomas individuales, o secuenciación masiva de genomas únicos-UDS) que permiten detectar mutaciones de resistencia en niveles de hasta el 0,1-1% pero en la actualidad no están disponibles para su uso en rutina y tampoco hay estudios que avalen la utilidad clínica de la detección de estas variantes minoritarias [149-151].

b) Los ensayos fenotípicos determinan la concentración del fármaco que inhibe el crecimiento en cultivo del VIH. El resultado se expresa como la concentración del fármaco que reduce en el 50% el crecimiento del virus en cultivo (IC50). La principal ventaja del fenotipo es que informa del efecto de la suma de todas las mutaciones en la susceptibilidad del virus, pero los métodos fenotípicos clásicos son complejos, laboriosos, de elevado coste y están poco estandarizados. Actualmente hay pruebas comerciales basadas en la utilización de virus recombinantes que ofrecen mayor rapidez y estandarización.

Hay un tercer tipo de prueba de resistencia que predice el fenotipo a partir de los datos del genotipo. Este método es el "fenotipo virtual" y compara las mutaciones detectadas en la muestra del niño con una gran base de datos de muestras obtenidas por análisis de genotipado y fenotipado.

Tanto los ensayos genotípicos como fenotípicos pueden detectar virus resistentes a inhibidores de la retrotranscriptasa, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la

integrasa del VIH subtipo B [152]. Hay poca información disponible sobre la interpretación de estos test en el paciente infectado por otros subtipos.

1.6.1.2. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.

Aunque las pruebas de resistencia actuales tienen una sensibilidad limitada y un elevado coste, pueden ayudar en la selección del tratamiento antirretroviral más adecuado tanto en el inicio del tratamiento como en el cambio de terapia. Para un buen uso de estas pruebas se debe revisar la historia de todo tratamiento antirretroviral del paciente y de los test de resistencia previos. La no detección de mutaciones no descarta la presencia de virus resistentes que puedan ser seleccionados posteriormente.

1.6.1.2.1. ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN EL PACIENTE NO TRATADO.

La transmisión de cepas resistentes a antirretrovirales ha sido ampliamente documentada y esta transmisión se ha asociado a fracaso al tratamiento antirretroviral [153, 154].

Estos mutantes resistentes pueden quedar archivados por meses o años y emerger al ser seleccionados por el tratamiento antirretroviral [155]. Es recomendable realizar un test de resistencia en todo paciente no tratado. En esta situación es preferible un test de resistencia genotípico porque además de determinar la presencia de mutaciones a antirretrovirales nos permite identificar el subtipo viral y los polimorfismos.

1.6.1.2.2. ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN EL PACIENTE SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Aunque el beneficio de los test de resistencia para guiar el tratamiento del niño en fracaso virológico no es tan claro como en adultos [156] es recomendable realizar un test de resistencia para orientar el tratamiento de rescate. El estudio se debe realizar siempre o antes de la retirada del tratamiento o en las primeras 4 semanas tras el cese del tratamiento. Esta estrategia es necesaria para evitar que el predominio del virus wild-type enmascare las mutaciones existentes que pasarían a ser minoritarias y podrían no ser detectables.

1.6.2. DETERMINACIÓN DEL HLA B*5701

Se ha demostrado que los pacientes con HLA B*5701, tienen un mayor riesgo de presentar una hipersensibilidad al tratamiento con abacavir. Debido a que la prevalencia de B*5701 varía en la población, es importante realizar un cribado en individuos infectados por el VIH en quienes se va iniciar tratamiento con este fármaco [157, 158], para prevenir la toxicidad del abacavir en niños con HLA-B*5701 [159, 160].

1.6.3. DETERMINACIÓN DEL TROPISMO

El CCR5 y el CXCR4 son dos receptores de quimiocinas necesarios para la entrada del VIH en la célula. La utilización de uno u otro de estos co-receptores por parte del virus define su tropismo. De esta manera hay virus R5, virus X4, o virus mixtos R5X4 que podrían usar ambos receptores.

Actualmente se están desarrollando y existe una nueva generación de fármacos que son antagonistas de CCR5 y que presentan una actividad anti-VIH específica y potente in vitro y se muestran eficaces en pacientes con tropismo R5 [161, 162], pero no aportan ningún beneficio en aquellos con tropismo X4, y se ha planteado alguna duda cuando el tropismo es mixto R5X4 [163].

Por tanto, la determinación del tropismo viral en el paciente infectado por el VIH, previo al tratamiento con antagonistas de CCR5, es clave para la administración de este tipo de fármacos, recomendándose de momento su uso sólo en aquellos en los que se confirme que tienen virus con tropismo R5.

1.6.4. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ANTIRRETROVIRALES.

La monitorización de los niveles terapéuticos de fármacos es una estrategia por la cual la dosis de un fármaco se modifica en función de su concentración plasmática con el objetivo de mantenerla dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos, mejorando la eficacia terapéutica y evitando toxicidad [164, 165].

Los cambios fisiológicos propios de la infancia y adolescencia están implicados en los procesos de farmacocinética y farmacodinámica, por lo que los pacientes pediátricos infectados por el VIH tienen un riesgo alto de presentar concentraciones plasmáticas infra terapéuticas de AR (antirretrovirales). Por ello la monitorización de las concentraciones plasmática de los antirretrovirales es una herramienta especialmente

útil para optimizar el tratamiento de niños y adolescentes, aunque aún se necesitan más datos para establecer valores de referencias específicos para niños y adolescentes [165-168].

La monitorización de los niveles de ITINN y de IP son los más útiles porque: a) tienen una variabilidad interindividual alta y una variabilidad intraindividual escasa de sus parámetros farmacocinéticos; b) hay correlación entre la concentración plasmática y la eficacia terapéutica y la toxicidad; y c) ambos grupos de antirretrovirales tienen un margen terapéutico estrecho. La monitorización es asimismo útil en los IP potenciados, ya que, las concentraciones utilizadas podrían ser insuficientes para virus con mutaciones múltiples o excesivamente altas y asociadas a toxicidad [169-172].

Sin embargo, no hay una opinión unánime sobre qué parámetro farmacocinético es el más adecuado para predecir la eficacia clínica de los ITINN o IP: a) C_{min} o concentración plasmática más baja a lo largo del intervalo de dosificación del fármaco, fácil de obtener y ampliamente utilizado; b) C_{max} o exposición máxima del fármaco, relacionada fundamentalmente con la toxicidad o c) exposición total al fármaco, que se ha relacionado con la eficacia y con la toxicidad pero que precisa de varias determinaciones por lo que es difícil de realizar y utilizar en la práctica clínica habitual [167, 173-176]. Tampoco existen valores de referencia para todos los antirretrovirales y para aquellos niños/adolescentes con experiencia previa a los antirretrovirales, la interpretación de los niveles plasmáticos de fármacos debe tener en cuenta la sensibilidad de las cepas virales con posibles mutaciones de resistencia utilizando parámetros más complejos como el cociente inhibitorio (IQ: C_{min}/IC_{50}). A pesar de estas limitaciones, numerosos estudios demuestran que si los AR se ajustan según los niveles plasmáticos hay una mejor respuesta virológica. Además la monitorización de las concentraciones plasmáticas es una herramienta útil para monitorizar la adherencia a los tratamientos en la práctica clínica.

1.7. PECULIARIDADES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS.

El tratamiento antirretroviral es un reto para el niño, su familia y los médicos que los atienden [177]. La administración de varios fármacos más de una vez al día es a menudo problemática y muchos de los antirretrovirales no tienen presentaciones pediátricas y sólo están disponibles en comprimidos o cápsulas, haciendo difícil su administración en

los niños de menor edad [178]. El sabor es en general desagradable y el volumen de los preparados en solución elevado. El mal cumplimiento del tratamiento es la primera causa de fracaso terapéutico en la infancia, existiendo una clara asociación entre respuesta y adherencia a la terapia [179-181]. Además muchos de los nuevos fármacos antirretrovirales no han sido aprobados para su uso en niños, por carecer de datos de farmacocinética y farmacodinamia. Por las dificultades para realizar ensayos clínicos la mayoría de pautas son una adaptación de la experiencia previa en adultos tras comprobar la farmacocinética y seguridad en los niños (fases I/II).

La adherencia a la TARGA en los niños y, en especial en los adolescentes, es un punto clave por lo que se debe hacer un abordaje multidisciplinario (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogos) para ayudar a la familia y/o tutores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen cumplimiento de los pacientes [182-184].

El objetivo principal de la terapia en pacientes que nunca han recibido tratamiento (*pacientes naïve*) es disminuir al máximo la replicación viral, consiguiendo niveles de CV por debajo de los límites de detección [141]. En muchos niños, especialmente en aquellos con CV inicial elevada, esto es difícil de conseguir. Para ello es necesario utilizar una combinación potente de fármacos y conseguir una buena adherencia al tratamiento, evitando así la aparición de resistencias [185]. A pesar de no mantener la máxima supresión viral, la mayoría de los niños tratados tienen una buena reconstitución inmune, a expensas fundamentalmente de células nativas, lo que apoya la idea de que un tratamiento precoz con la TARGA puede asociarse a una mejor recuperación inmunológica [186]. Por ello, mejorar o mantener la situación inmunológica para que logre evitar la progresión clínica debe ser también un objetivo a considerar en las terapias antirretrovirales [187, 188].

1.7.1. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES.

Las últimas recomendaciones españolas son del año 2012 y las americanas más recientes son del año 2011 [189, 190]. La principal actualización de las guías españolas es que se aconseja iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los niños menores de 12 meses, y en los pacientes asintomáticos cuando los linfocitos T-CD4⁺ descendan por debajo de 500 células/ μ L. Esto se debe al mayor riesgo que presentan de progresión de

la enfermedad a SIDA y a que se ha demostrado que el tratamiento reduce la morbi-mortalidad en este grupo etario.

1.7.1.1. CRITERIOS DE INICIO DE TAR.

La combinación de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección en la infección por el VIH. Se recomienda la realización de una prueba de resistencias antes del inicio de TAR tanto en el recién nacido o lactante infectado por transmisión vertical, como en el niño y adolescente mayor; puesto que se pueden transmitir virus resistentes o haberlas desarrollado durante el periodo de profilaxis neonatal [189].

La decisión de inicio de TAR debe ser individualizada y discutida con la familia, con información del riesgo de progresión según edad, linfocitos T-CD4⁺ y CV; de las complicaciones asociadas a la TARGA y de las dificultades de una adherencia permanente. Existe una tendencia para un inicio de la TARGA más precoz y continuar con pautas simplificadas y de menor toxicidad.

En lactantes, el riesgo de progresión es inversamente proporcional a la edad [191]. En los menores de 12 meses, siempre está indicado el tratamiento, mientras que en los mayores de esta edad debería hacerse por criterios clínicos y parámetros inmunológicos o virológicos (Tabla 4).

Se recomienda iniciar TAR siempre en los menores de 12 meses, y en los pacientes sintomáticos (categoría C y la mayoría de la categoría B). En los pacientes asintomáticos (categoría N) o en categoría A, mayores de 1 año el inicio de la TAR se basará en el porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ y en la cifra absoluta de linfocitos T-CD4⁺: 1) Entre 1 y 5 años: si el porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ está por debajo del 25%, o en valor absoluto si menos de 1000 (entre 1 y 3 años) o menos de 750 linfocitos T-CD4⁺ (entre 3 y 5 años). 2) En mayores de 5 años si el recuento absoluto de linfocitos T-CD4⁺ es inferior a 350-500 células/mm³.

En el niño en categorías N o A, y linfocitos T-CD4⁺ por encima de estos umbrales, se considerará el inicio de TAR si la CV plasmática es superior a 100.000 copias/ml. Existe una correlación entre la carga viral y el riesgo de progresión, y de ahí la consideración de inicio de TAR a cualquier edad cuando la carga viral sea superior a 100.000 copias/ml [192, 193].

Tabla 4. Recomendaciones de inicio de TAR (adaptado de Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH)

EDAD	CRITERIO	TRATAR
Menor 12 meses	Clínico Viroológico Inmunológico	Todos Todos Todos
12-35 meses	Clínico Inmunológico	Estadios B-C* CD4 ⁺ <25% o <1000/mm ³
36-59 meses	Clínico Inmunológico	Estadios B-C* CD4 ⁺ <25% o <750/mm ³
>5 años	Clínico Inmunológico	Estadios B-C* CD4 ⁺ 350-500/mm ³ ♦

*Categoría B: En un único episodio de infección bacteriana grave la consideración de inicio debería hacerse por parámetros inmunológicos

En pacientes con una carga viral superior a 100.000 copias/ml se debería considerar el tratamiento, y en caso de no comenzar se recomienda un seguimiento clínico y analítico muy estrecho (B-III).

♦ Las guías del PENTA establecen el inicio del TAR cuando los linfocitos T-CD4⁺ están por debajo de 350 cels/mm³ en niños mayores de 5 años.

En la actualidad, a los marcadores inmunológicos, en especial la cifra de linfocitos T-CD4⁺, se les atribuye más relevancia como indicadores de inicio y cambio de TAR y se emplea la CV, fundamentalmente para evaluar la respuesta [194, 195]. A su vez, en los niños la edad es un factor decisivo para iniciar TAR, ya que, cuanto más pequeño es un niño, especialmente si es **menor de 12 meses**, el riesgo de progresión a SIDA o muerte es mayor [196].

El valor pronóstico de la cifra de linfocitos T-CD4⁺ y CV es más limitado en los lactantes menores de un año que en los niños más mayores, por lo que, se recomienda iniciar un tratamiento potente y precoz independientemente del valor de los linfocitos T-CD4⁺ y CV en este grupo de edad, para evitar el deterioro tímico y la afectación del sistema nervioso central [197-200].

1.7.1.2. COMBINACIONES DE FÁRMACOS EN LA TERAPIA DE INICIO.

Como terapia de inicio está indicada una combinación de al menos 3 antirretrovirales de al menos 2 familias diferentes, incluyendo 2 ITIAN junto con un IP o un ITINN. Siempre habrá que tener en cuenta las características de cada paciente y la prueba de resistencias para elegir uno u otro. Además los regímenes con IP potenciado serán de

elección frente a los ITINN en pacientes en quienes se sospecha peor adherencia, ya que, los ITINN tienen una baja barrera genética de resistencias [189].

Al elegir la pauta de ITIAN se ha de considerar el perfil de resistencias, su toxicidad, tolerancia, formulación, la presencia de combinaciones en un solo comprimido y la frecuencia de dosis. En menores de 12 años las combinaciones de 3TC (o FTC) con abacavir se consideran de elección en niños con HLA-B *5701 negativo, y la de ZDV con 3TC si el HLA-B* 5701 es positivo. Las pautas de ZDV y ddI se consideran alternativas. No debe usarse d4T por su mayor toxicidad, salvo contadas excepciones. En ≥ 12 años y estadio puberal Tanner 4/5 puede considerarse el uso de TDF con FTC que permite una pauta una vez al día con coformulaciones como Truvada® (TDF+FTC) o Atripla® (TDF+FTC+EFV).

Aunque existen datos controvertidos en adultos que relacionan el uso de abacavir con un aumento del riesgo cardiovascular, no existe información a este respecto en niños. Dado que los pacientes pediátricos tienen menor riesgo cardiovascular y es un AR potente y bien tolerado, se sigue recomendando su uso [190, 192].

Pauta preferente:

Abacavir + 3TC o FTC: Según resultados del estudio PENTA 5, la combinación de abacavir con 3TC es más potente, y de superior eficacia que las combinaciones ZDV + 3TC, ó ZDV + abacavir [201, 202]. El abacavir puede producir un cuadro grave, habitualmente con exantema, en ocasiones mortal por reacción de hipersensibilidad. Este riesgo disminuye si el paciente es HLA-B 5701 negativo, por lo que, antes de usar abacavir se debería solicitar esta prueba. En mayores de 3 años el estudio PENTA 13 ha mostrado que ambos antirretrovirales pueden administrarse una vez al día [203], lo que es avalado por una amplia experiencia clínica de pautas una vez al día con esta combinación. En mayores de 3 meses y menores de 3 años, la información es menor, si bien los datos farmacocinéticos de PENTA 15 sugieren que también pueden administrarse una vez al día. En mayores de 12 años puede utilizarse un comprimido que combina abacavir con 3TC en pauta una vez al día. Otra opción igualmente válida en lugar de 3TC es FTC que tiene una vida media intracelular más prolongada que 3TC y su administración una vez al día resulta segura y eficaz, incluso en niños pequeños.

ZDV+3TC: pauta ampliamente usada desde el periodo neonatal. El efecto adverso más común es la anemia macrocítica. En caso de haber recibido cualquiera de éstos fármacos como profilaxis antirretroviral, debe comprobarse la sensibilidad a los mismos en una prueba de resistencias antes de su uso. En adolescentes permite su administración conjunta en un único comprimido (Combivir)[®], que puede facilitar la adherencia, si bien, debe administrarse cada 12 horas.

Elección de un IP vs un ITINN como tercer fármaco:

Niños \geq 3 años: Tanto las terapias basadas en IP potenciado como en ITINN son apropiadas. En el estudio PENPACT-1 se comparó la eficacia de 2 ITIAN con IP frente a ITINN, no objetivándose diferencias de evolución a los 5 años, si bien los ITINN seleccionaron resistencias a sí mismos y a los ITIAN con mayor frecuencia que los IP [204]. Aunque no hay estudios que comparen directamente la eficacia de los 2 ITINN, algunos estudios observacionales han mostrado mayor efectividad de efavirenz que nevirapina en niños. Además efavirenz aporta la ventaja en mayores de 3 años de su administración una vez al día, con pocos efectos adversos. Dentro de los IP, es de elección lopinavir/ritonavir, si bien a partir de los 6 años puede utilizarse atazanavir/ritonavir que permite una pauta una vez al día. En pacientes mayores de 12 años podría considerarse una pauta una vez al día con darunavir/ritonavir en dosis de 800mg/100mg, aunque la experiencia aún es escasa.

Niños $<$ 3 años: Aunque la elección de una pauta basada en lopinavir/ritonavir o nevirapina debe ser individualizada, la evidencia actual en estudios aleatorizados realizados en países en vías de desarrollo apoya el uso de lopinavir/ritonavir. Debido a la baja barrera genética de los ITINN, se debe reservar la nevirapina para pacientes en los que se asegure la adherencia.

1.7.1.3. MODIFICACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

El fracaso terapéutico, definido como una respuesta virológica, inmunológica o clínica incompleta o sub-óptima, constituye la causa más frecuente de modificación del tratamiento [190].

El objetivo del tratamiento en situación de fracaso sigue siendo la supresión completa de la replicación viral, utilizando la técnica más sensible disponible para determinación

de la CV. Se define la supresión virológica como el mantenimiento de la CV por debajo de los límites detectables, habitualmente <50 copias/mL. Cuando el control completo de la replicación del VIH no es posible, el objetivo será conservar o evitar el deterioro de la inmunidad y prevenir la progresión de la enfermedad, salvaguardando futuras opciones terapéuticas.

Para el cambio de tratamiento deberán considerarse la edad, la historia de fármacos recibidos, las posibles toxicidades asociadas, la situación clínica, inmunológica y virológica del paciente, su capacidad para poder cumplir el nuevo régimen, el perfil de resistencias a los regímenes previos y actuales, y las opciones terapéuticas disponibles.

- 1) El fracaso virológico: es el más precoz, y está definido por la respuesta virológica incompleta o rebrote de la CV persistente o repetido después de haber conseguido una CV indetectable del VIH. Es preciso confirmar el fracaso virológico en una segunda determinación de la CV entre 1 semana y 1 mes después de la primera.
- 2) El fracaso inmunológico: es la respuesta inmunológica incompleta al tratamiento o el descenso del recuento o porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ durante el mismo [205]. Ambas valoraciones se realizarán a partir de los 6 meses de iniciada la TAR. Debe además tenerse en cuenta la disminución fisiológica de los linfocitos T-CD4⁺ con la edad, y la utilización del porcentaje de linfocitos T-CD4⁺, frente al número absoluto en niños de edad < 5 años.
- 3) El fracaso clínico: se define como la progresión de la enfermedad en pacientes que están recibiendo TAR, debido a un nuevo evento relacionado a SIDA. Para evaluar el fracaso clínico es necesario un mínimo de 6 meses de TAR, y correlacionar el mismo con la respuesta inmunológica y virológica que presenta el paciente.

Si tras evidenciar un fracaso terapéutico se decide cambiar el régimen terapéutico se han de considerar siempre las posibilidades existentes y futuras, el cumplimiento por parte del paciente y la posibilidad de desarrollar efectos secundarios. Se ha de intentar sustituir el mayor número de fármacos posible y se aconseja disponer de una prueba de resistencias genotípica para guiar el nuevo régimen [206]. Si la causa del fallo radica en una mala adherencia, en ausencia de resistencias demostrables podría prescribirse el

mismo régimen siempre y cuando se solventen las causas del mal cumplimiento, pudiendo optar por una pauta de más fácil cumplimiento y mejor tolerada [207, 208].

A la hora de diseñar una nueva pauta de AR, debe sustituirse el mayor número de fármacos posible, con la premisa de no dejar nunca un solo fármaco potencialmente activo, ya que esto inducirá el fracaso virológico y favorece la anulación de la actividad del fármaco introducido. La nueva combinación debe incluir siempre que sea posible, un mínimo de 3, fármacos activos, escogidos siguiendo las mismas recomendaciones básicas que para la terapia de inicio. En pacientes con múltiples fracasos el nuevo régimen debe incluir un mínimo de 2 fármacos totalmente activos, para lo cual en ocasiones se ha esperado a que nuevos agentes estén disponibles para su uso en pediatría, siempre y cuando no exista un descenso de la cifra de linfocitos T-CD4⁺ hasta un nivel de riesgo [142].

Actualmente se dispone de 23 AR para el tratamiento de la infección por el VIH en los adultos, de los cuales 16 tienen indicación pediátrica. En pacientes con múltiples fracasos y con riesgo de progresión a SIDA, puede valorarse la prescripción como uso compasivo de los nuevos AR [209], a pesar de no disponer de información sobre la dosis más adecuada en niños.

1.7.1.4. SIMPLIFICACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL.

Se entiende por simplificación de TAR el cambio de una terapia con la que se ha conseguido la supresión virológica completa de manera prolongada (habitualmente durante más de 6 meses), por otra que mantenga dicha supresión y que permita reducir la complejidad del régimen, mejorando así el cumplimiento y la calidad de vida del paciente y, en ocasiones, disminuyendo la toxicidad. Se puede simplificar la TAR reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, y/o eliminando restricciones alimentarias.

La experiencia en simplificación de TAR en niños es escasa. El paso a una toma única diaria y el uso de coformulaciones de ITIAN son una estrategia de simplificación válida en pediatría, generalmente en el paciente adolescente que recibe dosis plenas de TAR [189].

1.7.1.5. INTERRUPCIÓN DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL.

La interrupción programada de la TAR se planteó inicialmente en dos contextos distintos: 1) En el paciente en mult fracasado, para potenciar una reversión en las mutaciones a la cepa de VIH wild-type y mejorar la respuesta a un nuevo TAR; 2) En el paciente con CV indetectable: a) para estimular la respuesta inmune celular específica al VIH mediante ciclos on-off de TAR (autoinmunización) y; b) para reducir la exposición a TAR, disminuyendo la toxicidad y el gasto sanitario, y mejorando la calidad de vida del paciente (vacaciones terapéuticas). Numerosos estudios en adultos han comunicado fracasos sucesivos en los contextos clínicos planteados [210, 211].

La interrupción no programada del TAR es relativamente frecuente en la práctica clínica en pediatría, y obedece a infecciones agudas, que asocian vómitos y/o diarreas, y que no permiten un buen cumplimiento del tratamiento. En este contexto, la mejor conducta es interrumpir a la vez todos los fármacos, durante las primeras 24-72 horas. En situaciones en que la interrupción puede planificarse, como en el caso de una cirugía programada, o peticiones familiares por distintas razones que hacen imposible que el paciente tome de forma adecuada la TAR, se debe actuar igual; excepto si el régimen TAR incluye un ITINN ya que tienen una mayor vida media plasmática que el resto de los AR y la interrupción súbita generaría una situación de monoterapia funcional, con el consiguiente riesgo de desarrollo de mutaciones asociadas a resistencia a dichos fármacos. En estos casos, se recomienda interrumpir el ITINN dos-tres semanas antes que el resto de los AR del régimen en el caso de la nevirapina y 4 semanas antes con efavirenz o, si no, sustituir el ITINN por un IP un mes antes de la fecha prevista de interrupción de TAR [189].

1.7.1.6. TOXICIDAD DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN LOS NIÑOS.

Al igual que en adultos, en los niños se ha descrito toxicidad de los fármacos antirretrovirales a corto y medio plazo con consecuencias futuras preocupantes [212, 213].

Los efectos tóxicos potencialmente graves que requieren diagnóstico y tratamiento precoz son poco frecuentes. La mayoría de estos efectos secundarios no entrañan un riesgo vital, pero producen una importante morbilidad y dificultan el cumplimiento de la medicación.

Debido a que habitualmente los fármacos no se administran solos y que, con frecuencia, un determinado efecto tóxico puede ser producido por más de uno de ellos, a menudo es difícil identificar el agente causal. Por otro lado, existen escasos datos en la literatura de la actitud a seguir de los efectos tóxicos menores ya que cada paciente puede responder de distinta manera.

Las alteraciones metabólicas asociadas a TAR son frecuentes en el niño, especialmente las hiperlipidemias; la hipercolesterolemia aparece en un 38 a 65% de los casos y la hipertrigliceridemia en un 25% de los niños con TAR [214, 215]. Se ha de intentar siempre mantener los niveles de lípidos en los rangos normales para la población infantil general mediante medidas higiénicas, sustitución de los antirretrovirales por otros menos hiperlipemiantes e incluso empleando fármacos hipolipemiantes. Los IP han sido la familia más vinculada al aumento de colesterol y triglicéridos, mientras que los ITIAN se han asociado a un incremento aislado del colesterol, aunque con menor intensidad [216, 217]. No todos los agentes de estas familias se han asociado a un incremento del riesgo, por ejemplo atazanavir parece ser el único IP con escaso efecto sobre los lípidos y entre los ITIAN la estavudina (d4T) se ha asociado con un mayor riesgo que el TDF o ABC [41, 218, 219].

Así mismo, aunque la diabetes es excepcional, no es infrecuente la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la insulina, y como en adultos, es más frecuente en pacientes con dislipemia y lipohipertrofia. Aunque al comienzo se asoció con regímenes que incluían un IP, se ha descrito también en pautas sin éstos y aunque se supone que la sustitución del IP podría ser útil no existe hoy en día, evidencia científica para esta recomendación [220].

Aunque en niños existe menor información respecto a la incidencia y gravedad de los síndromes de redistribución grasa, se ha descrito en un 20-30% de los niños con la TAR [221]. Puede predominar 1) *lipoatrofia*, relacionada con toxicidad mitocondrial originada por algunos ITIAN, fundamentalmente; d4T, zidovudina (ZDV) y ddI; ó 2) *lipohipertrofia*, con acumulo de la grasa intraabdominal y dorsocervical, relacionada con la administración crónica de IP, especialmente de indinavir, ritonavir y lopinavir [222].

La hiperlactatemia leve asintomática es muy frecuente (17-32%) en niños tratados crónicamente con ITIAN. No obstante, la acidosis láctica es un cuadro extremadamente grave, que aunque muy infrecuente (0,1-0,5%) tiene una tasa de mortalidad en torno al 50%. El d4T y ddI han mostrado una mayor asociación con este cuadro. Otras manifestaciones de la toxicidad mitocondrial como el daño hepático, la pancreatitis o la neuropatía también se han descrito con el empleo de ITIAN. Otro defecto asociado a el TAR es la alteración de la mineralización ósea que podría estar más en relación con la lipodistrofia y la dislipemia que con el propio tratamiento [223].

Las complicaciones metabólicas comprometen los beneficios obtenidos por la terapia y teniendo en cuenta las consecuencias negativas que tiene a corto, medio y largo plazo es preciso emplear fármacos con la menor toxicidad o emplear pautas de simplificación para intentar evitarla [142].

1.7.2. RESISTENCIAS A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

A pesar de disponer de un amplio abanico de fármacos antirretrovirales, en un número importante de pacientes se constata una disminución paulatina en la capacidad de neutralización del VIH a consecuencia del desarrollo de resistencias [224]. Éstas constituyen una de las principales causas del fracaso terapéutico, limitando las opciones futuras y complicando significativamente el manejo de los pacientes [225]. Además, se ha demostrado que las cepas del VIH resistentes pueden transmitirse de una persona a otra. Alrededor de un 10% de las personas con infección reciente en EE.UU. y Europa presentan al menos una mutación de resistencia primaria [148, 226, 227]. La probabilidad de aparición de mutantes virales resistentes se basa en cuatro grandes factores; 1) la variabilidad genética del VIH gracias a la alta frecuencia de mutaciones y a los fenómenos de recombinación, 2) la gran capacidad de replicación viral con una producción diaria de 10^{9-10} viriones al día, 3) la capacidad intrínseca de mutación de la diana viral, y 4) la presión farmacológica selectiva [228].

1.8. PATRONES DISCORDANTES DE RESPUESTA VIROLÓGICA E INMUNOLÓGICA TRAS TARGA.

Datos recientes en adultos y niños infectados por el VIH indican que las respuestas virológicas e inmunológicas tras la TARGA no siempre son concordantes [229-231]. Así, se han descrito aumentos significativos de linfocitos T-CD4⁺ a pesar de valores de

CV persistentemente altos [229], acompañados de una disminución de los criterios definitorios de SIDA. Por otro lado, otro porcentaje aunque menor de individuos no demuestra un incremento significativo en los valores de linfocitos T-CD4⁺, pero presentan CV indetectables [231], siendo frecuentes en este grupo los criterios definitorios de SIDA, reflejando la persistente inmunodeficiencia [229]. Esta observación sugiere que el grado de recuperación inmunológica tras la TARGA depende no sólo del grado de supresión de la replicación viral, sino que puede también depender de las propiedades citopáticas y de la “fitness” (capacidad replicativa) de la cepa viral, así como de la condición subyacente del sistema inmune. Es todavía más interesante el hecho de que cuando se divide a los niños en “respondedores” y “no respondedores” al tratamiento, el incremento de los linfocitos T-CD4⁺ totales como las fenotípicamente “naive” aumenta en los dos grupos [232]. Por tanto, incluso con una pobre respuesta virológica muchos pacientes pueden beneficiarse de la TARGA y ser considerados como respondedores inmunológicos, aunque no virológicos. Sin embargo, es importante advertir que una terapia antirretroviral parcialmente efectiva, aunque el niño tenga la potencialidad de recuperar linfocitos T-CD4⁺ virgen, supone el riesgo de incrementar la aparición de variantes víricas mutadas (cuasiespecies resistentes a los fármacos empleados) y así favorecer el fallo del tratamiento antirretroviral [233].

1.8.1. FRACASO VIROLÓGICO SIN EVIDENCIA DE FRACASO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO.

No es infrecuente que algunos pacientes pediátricos con infección VIH por transmisión vertical estén clínicamente e inmunológicamente estables, durante largos periodos de tiempo a pesar de tener CV detectable [197, 234, 235]. Esta situación poco frecuente, puede explicarse tanto por las características genéticas del paciente que no requerirían TAR (no progresor o progresor lento) como por la selección de variantes del virus con menor capacidad de replicación y/o virulencia. El TAR en estas condiciones sólo debe mantenerse si no se dispone de otra opción con capacidad de supresión de la CV.

1.8.2. FRACASO CLÍNICO EN PACIENTES CON BUENA RESPUESTA INMUNO-VIROLÓGICA.

Los pacientes en esta situación requieren de una exhaustiva evaluación, pues no siempre nos encontramos ante un fracaso terapéutico. Es posible que los pacientes presenten manifestaciones clínicas durante las primeras semanas de tratamiento,

resultado de una infección, o proceso neofornativo presente antes del inicio del TAR pero no diagnosticado. Otra de las situaciones que condiciona la presencia de infecciones oportunistas en pacientes con buena respuesta inmunológica y virológica es el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI, IRIS) [236, 237], que pueden presentar los pacientes inmunodeprimidos durante las semanas siguientes al inicio del TAR, y no requiere por lo general ni cambio ni interrupción del mismo. Los pacientes con SIRI no presentan mejoría tras la interrupción del TAR, ni por cambio del mismo. Por otro lado los niños con infección VIH por transmisión vertical presentan o pueden presentar afectación irreversible de determinados órganos, como pulmón y sistema nervioso central, que son más frecuentes en aquellos con inmunodepresión grave y persistirán a pesar de estar recibiendo un TAR efectivo. Es importante descartar ante un fracaso clínico otros cuadros que pueden coincidir en niños infectados por el VIH, tales como la tuberculosis pulmonar, la malnutrición y enfermedades neoplásicas.

Se han descrito algunos casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, y candidiasis esofágica después de 6 meses de tratamiento, que no cumplen criterios de SIRI, ni de infección en periodo de incubación, en pacientes con una reconstitución inmunológica adecuada tras iniciar el TAR e inmunodepresión grave antes del inicio del mismo y que podría representar una alteración de la función inmunológica [238].

1.8.3. FRACASO INMUNOLÓGICO O RESPUESTA INMUNOLÓGICA POBRE EN PACIENTES CON CONTROL COMPLETO DE LA REPLICACIÓN VIRAL CLÍNICAMENTE ESTABLES O NO.

En esta situación debe ser excluida en primer lugar un error de laboratorio en la determinación de los linfocitos T-CD4⁺ o de la CV, así como una interpretación inadecuada de las cifras de linfocitos T-CD4⁺ en función de la edad del paciente. Otra consideración a tener en cuenta en relación a la CV, es que no todas las técnicas amplifican de forma adecuada subtipos no B o no M del VIH-1, o VIH-2.

Deben descartarse además otras causas que pueden afectar el recuento de linfocitos T-CD4⁺ como fármacos (tenofovir, ddI, ZDV, corticoides, quimioterápicos) o enfermedades como tuberculosis, sarcoidosis, hepatitis C, Síndrome de De Sjogren o la malnutrición [239, 240].

Los pacientes con inmunodepresión grave al inicio del TAR pueden tardar meses en conseguir una recuperación inmunológica completa, y es menos probable que la alcancen, presentando un elevado riesgo de progresión clínica a pesar de mantener una supresión completa de la CV [241].

1.9. EVOLUCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LOS EVENTOS CLÍNICOS ASOCIADOS Y NO ASOCIADOS A SIDA.

La introducción de la TARGA ha modificado la natural historia de la infección por el VIH en el mundo desarrollado, la esperanza de vida de los adultos y niños infectados por el VIH ha mejorado considerablemente [187, 242, 243]. La progresión global a SIDA también ha disminuido, aunque las infecciones oportunistas siguen siendo un problema importante, siendo la causa más común de muerte en los adultos [243, 244]. En los niños también la utilización de la TARGA ha tenido un efecto marcado en la incidencia de SIDA [244, 245], pero la información sobre las modificaciones específicas de tasa de eventos clínicos con relación a la TARGA en niños españoles es limitada.

Debido a lo extenso del tema, se revisan aquí solamente los eventos clínicos analizados en nuestros pacientes.

-Neoplasias definatorias y no definatorias de SIDA

-Infecciones por micobacterias

-Neumonías asociadas y no asociadas a SIDA

-Infecciones por candidas.

1.9.1. NEOPLASIAS DEFINITORIAS Y NO DEFINITORIAS DE SIDA.

En 1985 y 1987, los CDC revisaron la definición del SIDA para incluir a pacientes infectados por el VIH que tenían linfoma no Hodgkin (LNH) dinámico de células B. La incidencia del LNH aumentó en un curso casi paralelo con la epidemia del SIDA y representa entre 2 a 3% de los casos de SIDA de reciente diagnostico [246].

Las neoplasias en los niños infectados por el VIH se pueden clasificar en neoplasias asociadas o definatorias de SIDA (ADM) que son las reconocidas por la clasificación de

los CDC de 1994 que incluyen el sarcoma de Kaposi, el linfoma cerebral primario y el linfoma tipo Burkitt o linfoma inmunoblastico de células B o de fenotipo desconocido [109]; y por otro lado todas las demás denominadas genéricamente, neoplasias no definatorias de SIDA (non-ADM).

Con el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad, los tumores malignos se han convertido en la causa más frecuente de hospitalización y muerte de los pacientes infectados por el VIH tratados con TARGA [247, 248]. Además, desde su introducción la TARGA ha influido de forma importante en la incidencia de cáncer en personas infectadas por el VIH [249-252]. La mejoría de la inmunodeficiencia en los pacientes con infección por el VIH tratados con antirretrovirales ha dado lugar a una reducción de las ADM, como el sarcoma de Kaposi, el LNH, y el carcinoma invasivo de cuello uterino en adultos. Sin embargo, con la mejora de la supervivencia de estos pacientes se ha visto un aumento en la probabilidad de desarrollo de otros tumores malignos no definatorios de SIDA (non-ADM) [249-255].

El número de niños infectados por el VIH que reciben TARGA ha ido en aumento desde 1996 y ha dado lugar a una sustancial disminución de los casos de SIDA y de la mortalidad en estos pacientes [113, 116, 187, 245]. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida ha llevado a un aumento del riesgo de desarrollar otras neoplasias asociadas a la infección por el VIH y al uso de terapia antirretroviral [256].

En la era de la terapia antirretroviral de gran eficacia (TARGA) las neoplasias definatorias de SIDA (Sarcoma de Kaposi o Linfoma no Hodgkin por ejemplo) han experimentado un descenso sustancial y, en cambio, las neoplasias no definatorias de SIDA (non-ADM) han experimentado un aumento notable constituyendo en la actualidad una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes.

1.9.2. INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Las micobacterias son un grupo de microorganismos de gran importancia clínica, ya que existen múltiples especies que son agentes causales de diversas infecciones humanas con una importante morbilidad y mortalidad.

Dentro del género *Mycobacterium* se han descrito más de 100 especies que pueden clasificarse de múltiples maneras. Con fines prácticos se establecen tres grupos en función de la entidad(es) nosológica(s) producida(s): a) el complejo *M. tuberculosis* que

produce la tuberculosis (TB) se encuentra formado por las especies *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* (incluido el bacilo de Calmette-Guerin o BCG utilizado en la vacunación), *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti*; b) la lepra que está causada por *M. leprae*; y c) las micobacteriosis, que están producidas por el resto de micobacterias distintas de las anteriores. Este es un grupo complejo que ha recibido múltiples denominaciones: micobacterias atípicas, ambientales, oportunistas o no tuberculosas (NTM), entre otras. Aunque ninguna de ellas es totalmente adecuada, en el presente documento se ha adoptado la de micobacterias no tuberculosas (NTM). Estas se caracterizan por un menor poder patógeno que varía de especie a especie, pudiendo ser oportunistas o simplemente saprofitas. Por otro lado el reservorio parece ser, en muchos casos, ambiental sin haberse documentado la transmisión interhumana. Por último, las NTM presentan una mayor resistencia a los antimicobacterianos convencionales [257].

El *Mycobacterium tuberculosis* es, con mucho, la especie de micobacteria más importante desde la perspectiva de la salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado una incidencia global de unos 10 millones de casos de tuberculosis (TB) por año, y aproximadamente el 15% de los casos incidentes de tuberculosis se dan en personas coinfectadas con VIH [258]. Aunque la TARGA ha disminuido las infecciones oportunistas relacionadas con el VIH, con disminución de la morbilidad, hospitalizaciones y muertes relacionadas a estas [116, 245, 247, 248, 259]; la tuberculosis sigue siendo una enfermedad importante entre los pacientes infectados por el VIH [260, 261]. De todas las personas coinfectadas con el VIH y la tuberculosis, sólo el 7% reciben TARGA y cerca de una cuarta parte de todas las personas que mueren con la infección por el VIH están coinfectadas con tuberculosis [258]. Por otra parte, los niños infectados por el VIH tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, especialmente aquellos con niveles más avanzados de inmunodeficiencia y mayor exposición a la tuberculosis [260, 262].

Por otro lado, las enfermedades producidas por otras micobacterias diferentes de *Mycobacterium tuberculosis* han ido tomando un mayor protagonismo. Se ha observado fundamentalmente en los países con un mayor desarrollo económico y también con la aparición de la infección por el VIH [258]. Así, en la última década en España, en

muchos laboratorios de microbiología estas especies han supuesto entre el 15 y el 30% de los aislamientos micobacterianos.

Las micobacterias NTM son también una causa importante de morbilidad y mortalidad, y son considerados patógenos oportunistas [263]. Varias especies (por ejemplo, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. balnei*, *M. malmoense*, *M. goodnae*, *M. ulcerans*) causan enfermedades en los seres humanos, encontrándose en los pulmones, piel o tejido blando, sistema linfático, o produciendo enfermedad diseminada [263, 264]. Aunque las NTM son menos patógenas en comparación con *M. tuberculosis* [264, 265], estas micobacterias causan enfermedad en huéspedes inmunocomprometidos tales como los pacientes infectados por el VIH [266]. La frecuencia de aislamiento de la NTM, en particular, el complejo *Mycobacterium avium*, también es alta en pacientes infectados por el VIH en la era TARGA, mientras que la incidencia de la tuberculosis está en descenso [259, 267].

1.9.3. NEUMONIAS ASOCIADAS Y NO ASOCIADAS A SIDA

La TARGA ha demostrado ser altamente eficaz en la supresión de la CV y en el aumento de recuento de linfocitos T-CD4⁺ en los niños infectados por el VIH [268]. En los países desarrollados, el número de niños infectados por el VIH que reciben TARGA ha aumentado desde 1996, y paralelo a ello ha habido una disminución de enfermedades oportunistas, de la morbilidad, de las hospitalizaciones y de la muerte relacionadas con la infección por el VIH [245, 269]. La disminución de las infecciones oportunistas se debería tanto al uso de la TARGA [114, 269] como a la quimioterapia preventiva que ha contribuido a disminuir las complicaciones de las infecciones oportunistas [270, 271].

La neumonía es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en niños de todo el mundo y sigue siendo una causa importante de hospitalización y muerte en los pacientes infectados por el VIH incluso en la era TARGA [267], sobre todo en niños con recuento de linfocitos T-CD4⁺ persistentemente bajos [114].

Al estudiar las neumonías en los pacientes infectados por el VIH consideraremos por un lado, las neumonías defintorias o asociadas a SIDA (ADP) entre las que contamos las neumonías recurrentes debidas a infección bacteriana grave, que aparece en las etapas avanzadas de la inmunosupresión pero también las debidas a *Mycobacterium tuberculosis* y *Pneumocystis jirovecii* y otros microorganismos oportunistas. Por otro

lado consideramos las neumonías no definitorias o no asociadas a SIDA (non-ADP) que las equiparamos a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), las cuales son una causa importante de muerte y hospitalización tanto en la población pediátrica general como en niños infectados por el VIH [272].

Clásicamente, la etiología de la NAC ha sido relacionada con la edad del niño. La prevalencia global de infecciones virales en la NAC es de 14-62%, más elevada en niños menores de 2 años y su relevancia disminuye con la edad. El virus respiratorio sincitial es el más frecuente, pero otros virus como rinovirus, parainfluenza, influenza y adenovirus son también agentes prevalentes. El *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente bacteriano de la NAC. La prevalencia comunicada de etiología neumocócica en la NAC varía según los métodos diagnósticos utilizados y alcanza el 37-44%. Afecta a todos los grupos etarios y puede producir enfermedad de mayor gravedad que los microorganismos atípicos como, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) y *Chlamydia pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*). Estos últimos se identifican en el 6-40% de los casos de NAC y son más habituales en niños entre 5 y 15 años [273, 274].

Los pacientes con enfermedades subyacentes tienen en general una mayor incidencia de neumonía y estas cursan con mayor gravedad que en los niños sanos. El espectro etiológico en los casos de NAC en esta población depende de la gravedad de las alteraciones anatómicas y fisiológicas, y el grado de inmunosupresión. En ellos, los agentes etiológicos habituales de la NAC continúan siendo los más prevalentes, pero tienen mayor relevancia que en niños sanos las infecciones pulmonares por bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus* y por microorganismos respiratorios de baja virulencia como *H. influenzae* no tipificable. En los niños con mayor grado de inmunosupresión, se debe considerar además los microorganismos oportunistas, como estreptococos alfa hemolíticos orales, *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, citomegalovirus y hongos [272].

Hasta ahora, ha habido algunos trabajos que analizaron la tendencia de la incidencia de neumonía en EEUU, Reino Unido e Italia entre los niños infectados por el VIH en la era TARGA [267, 275-277], pero no hay datos españoles.

1.9.4. INFECCIONES POR CANDIDAS

En la era pre TARGA las infecciones oportunistas fueron la principal causa de muerte en niños infectados por el VIH [267, 269]. Los regímenes de TARGA actuales producen gran supresión de la CV e incremento de linfocitos T-CD4⁺ y como resultado de esto una reducción marcada de las infecciones oportunistas, morbilidad, mortalidad y hospitalizaciones relacionadas a SIDA en los niños infectados por el VIH [114, 116, 245, 269, 275].

La candidiasis es una infección oportunista común en niños infectados por el VIH [278]. Sin embargo, el impacto de la TARGA ha dado como resultado una disminución en la incidencia de la candidiasis en esta población [114, 275, 279]. Así, la reconstitución inmune es un factor importante de protección contra la infección por especies de candidas [280, 281]; y la recuperación de la inmunidad específica para *Candida* es uno de las primeras en recuperarse, lo cual se traduce en el aumento de los linfocitos T-CD4⁺ y la desaparición de los signos clínicos en respuesta a la TARGA [280, 281].

La candidiasis se diagnostica principalmente en niños infectados por el VIH con recuento de linfocitos T-CD4⁺ persistentemente bajos y la micosis candidiasica invasiva (ICM) ocurre en etapas avanzadas de la inmunosupresión [278]. La enfermedad localizada causada por *Candida* se caracteriza por la invasión de tejidos limitada a la piel o mucosa. Una vez que el organismo penetra en la superficie de la mucosa y se produce diseminación hematogena generalizada, se desarrolla una infección diseminada. La ICM ha demostrado ser una causa importante de morbilidad en pacientes infectados por el VIH hospitalizados [282].

2. OBJETIVOS

La introducción de la TARGA en la rutina clínica habitual ha supuesto cambios muy importantes en el control de la infección por el VIH, siendo de gran interés el seguimiento de cohortes multicéntricas durante periodos prolongados de tiempo para valorar los eventos relacionados y no relacionados con SIDA en la era TARGA.

Objetivos:

1. Estimar la tasa de diagnóstico de tumores malignos y evaluar su tendencia en niños infectados por el VIH, distinguiendo entre tumores relacionados y no relacionados con SIDA (ADM vs. non-ADM).
2. Estimar la tasa de diagnóstico de infecciones por micobacterias y evaluar su tendencia en niños infectados por el VIH, distinguiendo entre micobacterias tuberculosas y no tuberculosas (TB vs. NTM).
3. Estimar la tasa de diagnóstico de neumonías y evaluar su tendencia en niños infectados por el VIH, distinguiendo entre neumonías asociadas y no asociadas con SIDA (ADP vs. non-ADP).
4. Estimar la tasa de diagnóstico candidiasis y evaluar su tendencia en los niños infectados por el VIH, distinguiendo entre candidiasis invasivas y no invasivas (ICM vs. non-ICM).

3. SUJETOS DE ESTUDIO Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Esta Tesis ha sido realizada con datos de niños infectados por el VIH que habían tenido al menos una hospitalización en un hospital español entre el día 01 de enero de 1997 y el día 31 de diciembre de 2008.

Los estudios realizados son de carácter retrospectivo sobre la población pediátrica española infectada por el VIH (<17 años). El número total de admisiones hospitalarias en el período estudiado fue de 40.482.718, de los cuales 4.607.894 fueron menores de 17 años y 1307 fueron pacientes menores de 17 años con infección por el VIH. Además, a partir del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de datos) se seleccionaron 4 niños VIH seronegativos por cada niño infectado por el VIH, macheados por género y edad, como grupo control de los niños infectados por el VIH.

Los datos se obtuvieron de los registros del sistema de información del Conjunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización (CMBD) de los hospitales en España, proporcionada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad de España (www.msc.es). El CMBD es una base de datos clínica y administrativa con información obtenida en el informe de alta hospitalaria de los pacientes ingresados en hospitales españoles públicos y privados, con una cobertura estimada de 97,7% de los ingresos hospitalarios totales en los hospitales públicos y 25% en los hospitales privados [283]. No tenemos datos para estimar la proporción de niños infectados por el VIH que reciben atención en hospitales privados. Sin embargo, la gran mayoría de los niños infectados por el VIH son tratados por el sistema de salud pública de España y, por lo tanto, podemos asumir que todos los niños infectados por el VIH en España recibieron atención médica en los hospitales públicos españoles.

3.2. DATOS GENERALES

Los hospitales españoles registran desde principios de los años 1990, por normativa ministerial, el denominado CMBD de cada paciente atendido en cada hospital del país, especialmente los de carácter público. Dicho conjunto de datos fue aprobado para los hospitales del Sistema Nacional de Salud en Diciembre de 1987 por el Consejo Interterritorial y reúne información relativa a las características de los pacientes atendidos (edad, sexo y lugar de residencia), al episodio de hospitalización (centro, fecha y tipo de ingreso, fecha y circunstancias de alta, financiación y servicio al alta), a

los diagnósticos de los pacientes y a los procedimientos realizados durante su hospitalización.

El Registro de altas de hospitalización incluye todas las altas producidas en los Hospitales públicos generales. Comprende a los hospitales de la red de utilización pública y o administrados públicamente o con concierto sustitutorio (actividad básicamente destinada a cubrir la asistencia de un área de población protegida por el sistema público). También se encuentran entre ellos los hospitales monográficos que forman complejo con hospitales generales. Los datos contenidos en el registro son los establecidos en el CMBD al alta hospitalaria.

Los diagnósticos y los procedimientos recogidos se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su modificación clínica 9ª Revisión (CIE-9-MC). La Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica es una clasificación que asigna códigos a diagnósticos y procedimientos asistenciales. Basados en la 9ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, los códigos de la CIE-9-MC (disponible en <http://www.icd9data.com/2007/Volume1/140-239/default.htm>) constituyen los *inputs* de información básicos para poder agrupar distintos contactos asistenciales o pacientes en diversos sistemas de clasificación de pacientes, como por ejemplo los GRD. Esta base de datos ha sido utilizada anteriormente en otros estudios publicados en revistas médicas internacionales [284, 285].

Todos los pacientes con los códigos CIE-9-MC: 042 y V08, que corresponde a la infección por el VIH, en cualquier diagnóstico (ya sea primaria o secundaria), fueron seleccionados como grupo de estudio.

El episodio índice se define como el primer registro de un paciente en el conjunto de altas hospitalarias. Cada paciente fue identificado por un número de historia clínica único en cada hospital cada año. Los datos en el CMBD son anónimos y por lo tanto, es imposible determinar si el mismo paciente fue hospitalizado en más de una ocasión en diferentes años de calendario. Además, en el CMBD es imposible identificar la admisión de una misma persona en diferentes hospitales. Los reingresos que se produjeron en el mismo hospital fueron excluidos de este estudio. Solo se tuvo en cuenta el primer evento.

3.3. VARIABLES ESTUDIADAS.

3.3.1. VARIABLE EXPOSICIÓN.

En este estudio, se dividió el período de estudio desde 1997 hasta 2008 en tres subperíodos de calendario de acuerdo con el uso generalizado de TARGA en los niños (a principios del período TARGA: 1997-1999, a mitad de periodo TARGA: 2000-2002, y en el periodo que denominamos de TARGA tardío: 2003-2008):

- 1) Período de TARGA temprano (1997-1999), cuando los primeros inhibidores de la proteasa fueron introducidos (por ejemplo, indinavir, saquinavir, ritonavir, etc), con un porcentaje inferior al 50% de los niños en tratamiento con TARGA.
- 2) Período de TARGA medio (2000 -2002), cuando se inició una simplificación de la TARGA y se introdujeron los regímenes con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ej: liponavir/ritonavir, efavirenz, etc), con un porcentaje de más del 75% de los niños infectados por el VIH en tratamiento con la TARGA.
- 3) Período de TARGA tardío (2003-2008), cuando se iniciaron los nuevos regímenes de TARGA basados en coformulación de antirretrovirales (es decir, Atripla®, Truvada®, Kivexa®, etc), con aumento de la adhesión y la eficacia de la TARGA.

3.3.2. VARIABLES DESENLACE.

3.3.2.1. NEOPLASIAS DEFINITORIAS O NO DEFINITORIAS DE SIDA.

Se analizaron dos tipos de variables de resultado principales según los códigos CIE-9-MC:

- a) Las neoplasias que definen SIDA (ADM) fueron identificadas en pacientes codificados con los siguientes números de código CIE-9-MC: sarcoma de Kaposi (176), Linfoma no Hodgkin (200), Neoplasia maligna del cuello del útero (180), o carcinoma in situ de cuello del útero (233.1).
- b) Las neoplasias no definatorias de SIDA (non-ADM) fueron identificadas en pacientes codificados con los códigos CIE-9-MC que van del 140 al 239, correspondientes a un diagnóstico de neoplasia en el CMBD (disponible en

<http://www.icd9data.com/2007/Volume1/140-239/default.htm>), con excepción de los códigos de las neoplasias ADM descritas en el párrafo anterior.

3.3.2.2. INFECCIONES POR MICOBACTERIAS.

El diagnóstico de infección por micobacteria se consideró en pacientes que tenía un código CIE-9-MC comprendido entre el 010 y el 018; o el código 031. Además, también se estratificaron los diagnósticos de micobacterias de acuerdo al tipo de micobacteria y a la afectación pulmonar, según los siguientes códigos:

- a) Tuberculosis (TB) (010-018), tuberculosis pulmonar (011), y la tuberculosis no pulmonar (010-018, excepto 011).
- b) Micobacterias no tuberculosas (NTM) (031), la NTM pulmonar (031,0), y la NTM no pulmonar (031,1-031,9).

3.3.2.3. NEUMONIAS ASOCIADAS Y NO ASOCIADAS A SIDA.

Se analizaron dos tipos de variables de resultado principales o episodios de índice de acuerdo a los códigos CIE-9-MC:

- a) Se consideró neumonía asociada a SIDA (ADP) a los códigos 011 (tuberculosis pulmonar), 031.0 (enfermedad pulmonar debido a otras micobacterias), 136.3 (Pneumocystosis), 112.4 (candidiasis pulmonar), 114.0 (coccidioidomycosis pulmonar primaria), 114.4 y 114.5 (coccidioidomycosis pulmonar crónica), 117.5 (*Cryptococcus neoformans*), 115.15 (neumonía por *Histoplasma duboisii*), 115.05 (neumonía por *Histoplasma capsulatum*), 115.95 (neumonía por Histoplasmosis no especificada), 130.4 (neumonitis por toxoplasmosis), 484.6 (neumonía por aspergillosis), 117.3 (*Aspergillosis*).
- b) Se consideró neumonía no asociada a SIDA (non-ADP) a los códigos 480.XX (neumonía viral), 481.XX (neumonía neumocócica), 482.XX (otras neumonías bacterianas), 483.XX (neumonía debido a otros microorganismos específicos), 485.XX (bronconeumonía por organismos no especificados), 486.XX (neumonía por organismos no especificados), 487.0 (Influenza).

3.3.2.4. INFECCIONES POR CANDIDAS.

El episodio de referencia se definió a través de los siguientes códigos CIE-9-MC:

a) Candidiasis no invasiva (non-ICM): La candidiasis de la boca (112,0), candidiasis de vulva y vagina (112,1), candidiasis de otros sitios urogenitales (112,2), candidiasis de la piel y de las uñas (112,3), Candida en otitis externas (112.82), esofagitis por Candida (112.84)

b) Candidiasis invasiva (ICM): Candidiasis de pulmón (112,4), candidiasis diseminada (112,5), endocarditis por Candida (112.81), meningitis por Candida (112.83), enteritis por Candida (112.85), candidiasis, de otros sitios especificados (112.89), Candidiasis de sitio no especificado (112.9), la infección neonatal por Candida (771.7).

3.4. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA

Estimación del número de casos de niños infectados con VIH por año en España.

Año	AIDS-M *	Non-AIDS-M *	Non-AIDS-M/AIDS-M ratio	AIDS-S †	Non-AIDS-S ‡	Infección pediátrica por VIH §
1997	101	163	1.61	423	683	1106
1998	100	169	1.69	417	705	1122
1999	100	178	1.78	421	749	1170
2000	109	184	1.69	424	716	1140
2001	102	196	1.92	425	817	1242
2002	109	203	1.86	414	771	1185
2003	103	209	2.03	399	810	1209
2004	109	214	1.96	379	744	1123
2005	106	216	2.04	349	711	1060
2006	107	217	2.03	327	663	990
2007	108	221	2.05	299	612	911
2008	107	220	2.06	266	547	813

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia humana; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

(*): Número de niños infectados por el VIH con y sin diagnóstico de SIDA en la cohorte de Madrid (datos de la Cohorte de Madrid de niños infectados por el VIH- Grupo de estudio de la Cohorte de niños con VIH de la comunidad de Madrid).

(†): Número de niños infectados por el VIH con diagnóstico de SIDA en España (datos del registro nacional español de SIDA, centro nacional de epidemiología ISCHII).

(‡): Estimación del número de niños infectados por el VIH en España sin diagnóstico de SIDA ($\text{AIDS-S}^\dagger \times \text{Non-AIDS-M/AIDS-M ratio}$).

(§): Estimación del número de niños infectados por el VIH en España ($\text{AIDS-S}^\dagger + \text{Non-AIDS-S}^\ddagger$).

La estimación del número de casos nuevos de niños infectados por el VIH en España se hizo a partir de dos registros oficiales:

- a) El número de niños infectados por el VIH en la Comunidad de Madrid suministrado por la Cohorte de Madrid de niños con infección por el VIH (Grupo de estudio de la Cohorte de niños con VIH de la Comunidad de Madrid).
- b) El número de niños infectados por el VIH con diagnóstico de SIDA en España suministrada por el Registro Nacional de Casos de SIDA (Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III).

3.4.1. DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los diagnósticos fueron asignados a un grupo de acuerdo al momento en que el diagnóstico inicial se hizo. Posteriormente se calculó el número de eventos por cada 1000 niños/año durante el tiempo de observación en cada período.

Se utilizó el número de diagnósticos de un evento concreto en los niños infectados por el VIH en cada periodo (todo el seguimiento o período de calendario) como numerador. El denominador fue diferente de acuerdo con el tipo de tasa calculada. Cuando se calcularon los eventos por cada 1.000 niños con ingreso hospitalario/año en un período de seguimiento, se utilizó el número estimado de niños infectados por el VIH con un alta hospitalaria en España. Cuando se calcularon los eventos por cada 1.000 niños infectados con VIH/año, se utilizó el número estimado de todos los niños infectados por el VIH en España, dentro de cada año y en cada periodo de calendario, como se describió en el apartado anterior.

Las tasas de diagnóstico fueron calculadas y comparadas por regresión de Poisson ajustando por edad y sexo. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico R (versión 2.9.1), el cual es un programa de lenguaje informático libre de programación y entorno de software para estadística informáticas y gráficas (GNU General Public License, disponible en: <http://www.r-project.org/>). Todas las pruebas fueron de 2 colas con p menor 0.05 considerado como significativo.

4. PUBLICACIONES

4.1. TENDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS DIAGNÓSTICOS DE CÁNCER EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA DESDE 1997 A 2008.

Álvaro-Meca A, Micheloud D, Jensen J, Diaz A, Resino S. [Epidemiological trends of cancer diagnoses among HIV-infected children in Spain from 1997 to 2008](#). *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(9):764-8.

Introducción: La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha influido en la incidencia de tumores en personas infectadas por el VIH.

Objetivos: Evaluar los cambios en el patrón de la tasa de cáncer en niños infectados por el VIH en España durante la era TARGA, y compararlos con niños VIH seronegativos.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes <17 años de edad. Se seleccionó al azar un grupo control compuesto por 4 niños seronegativos por cada niño VIH+, emparejados por sexo y edad. Los datos fueron obtenidos de los registros del conjunto mínimo básico de datos (CMBD). El período de seguimiento (1997-2008) se dividió en 3 períodos calendario (CP): CP temprano de TARGA (1997-1999), CP medio de TARGA (2000-2002), y CP tardío de TARGA (2003-2008).

Resultados: Se analizaron 1307 niños infectados por el VIH y 5228 niños VIH seronegativos. Los niños infectados por el VIH tuvieron mayores tasas de diagnóstico de cáncer que los niños VIH negativos ($p < 0,001$), tanto para las neoplasias definitorias de SIDA (ADM) como para los tumores no definitorios de SIDA (non-ADM). Las mayores tasas de cáncer en niños VIH+ fueron para el linfoma no Hodgkin, los tumores malignos de hueso y de cartilago articular, y el linfoma de Hodgkin. Cuando realizamos la comparación de los 3 periodos calendario, se encontró que la tasa de diagnósticos ADM disminuyó (de 9,1 a 3,6 y 1,0 tumores por 1000 niños VIH+/año, $p < 0,05$) y que la tasa de non-ADM aumentó (de 0,6 a 5,0 y 8,7 tumores por 1000 niños VIH+/año, $p < 0,05$). Sin embargo la tasa de diagnósticos de tumores en general (ADM mas non-ADM) no se modificó durante el período de estudio (9,7-8,7 y 9,7 tumores por 1000 niños VIH+/año).

Conclusión: Los niños infectados por el VIH tuvieron una disminución importante de la tasa de diagnósticos de ADM y un aumento de la tasa de diagnósticos de non-ADM. Sin embargo, la tasa global de diagnóstico de cáncer no ha disminuido durante la última década y la incidencia de cáncer sigue siendo elevada en niños infectados por el VIH en España.

Epidemiologic Trends of Cancer Diagnoses Among HIV-infected Children in Spain From 1997 to 2008

Alejandro Álvaro-Meca, PhD,* Dariela Micheloud, MD, PhD,† Julia Jensen, MD,‡
Asunción Díaz, MD, PhD,§ Mónica García-Alvarez, PhD,† and Salvador Resino, PhD†

Background: The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has influenced the incidence of cancer in people with human immunodeficiency virus (HIV) infection. The aim of this study was to evaluate changes in the pattern of cancer rates in HIV-infected children on HAART during over a decade of follow-up.

Patients and Methods: We carried out a case-control study. Data were obtained from the records of the minimum basic data set of hospitals in Spain from 1999 to 2008. The epidemiologic trends of cancer diagnoses were evaluated through 3 calendar periods: early-period HAART: 1997–1999, midperiod HAART: 2000–2002, and late-period HAART: 2003–2008.

Results: HIV-infected children had higher rates of cancer diagnosis than HIV-negative children ($P < 0.001$) for both acquired immunodeficiency disease syndrome (AIDS)-defining malignancies (ADM) and non-AIDS-defining malignancies (non-ADM). The highest rates of cancer diagnosis in HIV-positive children were for non-Hodgkin lymphoma, malignant neoplasm of bone and articular cartilage, and Hodgkin lymphoma. When we compared the 3 calendar periods, we found that the rate of ADM diagnoses decreased (from 9.1 to 3.6 to 1.0 cancers per 1000 HIV-children/yr; $P < 0.05$) and that the rate of non-ADM diagnoses increased (from 0.6 to 5.0 to 8.7 cancers per 1000 HIV-children/yr; $P < 0.05$). Moreover, the overall rate of cancer diagnoses (ADM plus non-ADM) did not change during the study period (9.7, 8.7, and 9.7 cancers per 1000 HIV-children/yr).

Conclusions: HIV-infected children had a dramatic decrease in the rate of ADM diagnoses and an increase in the rate of non-ADM diagnoses. The overall cancer diagnosis rate has not decreased during the past decade and the incidence of cancer still remains high in HIV-infected children in Spain.

Key Words: HIV, epidemiology, antiretroviral therapy, cancer, AIDS-defining malignancies

(*Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 764–768)

Accepted for publication March 21, 2011.

From the *Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain; †Laboratorio de Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain; ‡Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid, Spain; and §Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Supported by Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE) (Ref. 36650/07) and Instituto de Salud Carlos III (Ref. P108/0738) grant (to S.R.). Instituto de Salud Carlos III grant (CM08/00101) (to M.G.A.).

The authors do not have a commercial or other association that might pose a conflict of interest.

Address for correspondence: Salvador Resino, PhD, Laboratorio de Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Carretera Majadahonda-Pozuelo, Km 2.2, 28220 Majadahonda, Madrid, Spain. E-mail: sresino@isciii.es.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.pidj.com).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0891-3668/11/3009-0764

DOI: 10.1097/INF.0b013e31821ba148

With the use of highly active antiretroviral therapy (HAART), malignancies have become the most frequent cause of hospitalization and death for HAART-treated human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients.^{1,2} Furthermore, the introduction of HAART has greatly influenced the incidence of cancer in people with HIV or acquired immunodeficiency disease syndrome (AIDS).^{3–6} The decrease in the prevalence of severe immunodeficiency has resulted in a rapid reduction of AIDS-defining malignancies (ADM) such as Kaposi sarcoma, non-Hodgkin lymphoma (NHL), and invasive cervical carcinoma. However, improved survival has been accompanied by an increase in the likelihood of developing non-AIDS-defining malignancies (non-ADM) in HIV-infected adults.^{3–9}

The number of HIV-infected children receiving HAART has been increasing since 1996 and has resulted in a substantial decrease in AIDS and mortality in HIV-infected children.^{10–13} However, the increase in life expectancy has led to a change in the risk of developing HIV-associated malignancies.¹⁴

The aim of our study was to evaluate changes in the patterns of cancer rates in HIV-infected children on HAART for over a decade of follow-up during 3 different periods (early-period HAART: 1997–1999, mid-period HAART: 2000–2002, and late-period HAART: 2003–2008).

PATIENTS AND METHODS

Patients

We carried out a case-control study on HIV-infected children less than the age of 17 that had at least one hospitalization in a Spanish hospital between January 1, 1997 and December 31, 2008 (Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A849>). Data were obtained from the records of the minimum basic data set (MBDS) of hospitals in Spain, provided by the Spanish Ministry of Health and Social Policy. The MBDS is a clinical and administrative database containing information obtained at discharge from hospital visits of public and private hospitals, with an estimated coverage of 97.7% of total hospital admissions in public hospitals and 25% in private hospitals.¹⁵ We do not have data to estimate the proportion of HIV+ children in Spain who receive care at private hospitals. However, all HIV-infected children are treated by the public health system of Spain and, thus, we might assume that all HIV-infected children in Spain received care at Spanish public hospitals. Moreover, the Madrid Cohort of HIV Children (The Madrid HIV Pediatric Infection Collaborative Study Group) is a registration of HIV-infected children which represents around 25% of HIV-infected children in Spain.¹³

In addition, from the MBDS we selected 4 control HIV-negative children (control group) for each HIV-infected child matched for gender and age (Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A849>).

Data and Treatment

The MBDS provides the encrypted patient identification number, sex, date of birth, dates of hospital admission and discharge, medical institutions providing the services, the International Classification of Diseases, ninth edition, Clinical Modifica-

tion (ICD-9-CM) codes of diagnoses and procedures, and outcome at discharge. A hospitalization was defined as each record of hospital discharge in the MBDS. All patients having ICD-9-CM codes of 042 and V08, corresponding to HIV infection, in any diagnosis (whether primary or secondary), were selected.

This database has been previously used in other studies published in international journals.^{16,17} Index episodes were defined as the first registry when a set of hospital discharges was registered for a single patient. Each patient was identified by a single clinical record number in a single hospital each year. The data in the MBDS are anonymous, and therefore, it is impossible to identify if the same patient was hospitalized more than once in different calendar years. Furthermore, the MBDS does not make it possible to identify admission of the same person to different hospitals. Readmissions occurring in the same hospital were excluded from this study.

Age was calculated as the difference between the date of admission of the index episode and the birth date. Patients who were older than 17 were excluded.

Outcome Variables

AIDS-defining cancer or ADM was defined as patients who had an ICD-9-CM code of 176 (Kaposi Sarcoma), 200 (NHL), 180 (Malignant neoplasm of cervix uteri), or 233.1 (carcinoma in situ of cervix uteri) corresponding to a neoplasm diagnosis in the MBDS.

Non-AIDS-defining cancer or non-ADM was defined as patients who had an ICD-9-CM code from 140 to 239 corresponding to a neoplasm diagnosis in the MBDS (available at: <http://www.icd9data.com/2007/Volume1/140-239/default.htm>), except for codes pertaining to AIDS-defining cancer.

Estimation of the Number of Incident Cases of HIV-infected Children in Spain

The estimation of the number of incident cases of HIV-infected children in Spain was made from 2 official registries of HIV-infected children (Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A850>):

The number of HIV-infected children in the Madrid cohort was supplied by the Madrid Cohort of HIV Children (The Madrid HIV Pediatric Infection Collaborative Study Group).

The number of HIV-infected children with a diagnosis of AIDS in Spain (AIDS-S) was supplied by the Spanish National AIDS Register (National Centre for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III).

Statistical Analysis

Cancer diagnoses were assigned to a time group according to the time when the initial diagnosis was made. The number of events per 1000 child-years of observation time in each period was calculated.

In this study, we divided the study period from 1997 to 2008 into 3 subperiods according to the widespread use of HAART in children. Cancer diagnosis rates were calculated by categorizing them according to following calendar periods.

From 1997 to 1999 (1997–1999) for early-period HAART, when the first protease inhibitors were introduced (ie, indinavir, saquinavir, zidovudine, zalcitabine, etc) but less than 50% of children were on HAART.¹³

From 2000 to 2002 (2000–2002) for midperiod HAART, when there was a simplification of HAART and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) regimens (ie, lopinavir/ritonavir, efavirenz, etc), and more than 75% of children were on HAART.¹³

From 2003 to 2008 (2003–2008) for late-period HAART, when new HAART regimens based on coformulation of antiretro-

roviral drugs were initiated (ie, Atripla, truvada, Kivexa, etc), increasing adherence and effectiveness of HAART.

Cancer diagnosis rates were calculated and compared using Poisson regression adjusted for age. Statistical analysis was performed using the R statistical package (version 2.9.1). R is a free programming language and software environment for statistical computing and graphics (GNU General Public License; available at: <http://www.r-project.org/>). All tests were 2-tailed with $P < 0.05$ considered significant.

RESULTS

Characteristics of the Study Population

We analyzed 2 populations of children with at least one hospitalization episode between 1997 and 2008 (Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A849>):

A total of 1307 HIV-infected children: 809/1307 (61.9%) were male, median age of 7, 1137/1307 (87%) had a Charlson index of 0 (baseline), and 123/1307 (9.4%) had a cancer diagnosis. Of these, 73 children had non-ADM diagnoses and 50 children had ADM diagnoses.

In all 5228 HIV-negative children: 3236/5228 (61.9%) were male, median age of 7, 5017/5228 (96%) had a Charlson index of 0 (baseline), and 66/5228 (1.2%) had a cancer diagnosis.

Table 1 shows the cancer rates (cancers per 1000 children with hospital admission/yr) of the 2 study groups. Overall, HIV-infected children had higher rates of cancer diagnosis than HIV-negative children ($P < 0.001$), both for the ADM and non-ADM categories. Furthermore, non-ADM diagnoses were more frequent than ADM diagnoses or both HIV-negative and HIV-infected children. The highest rates of cancer diagnosis in HIV patients were for NHL, malignant neoplasm of bone and articular cartilage, and Hodgkin lymphoma. However, HIV-negative children had low incidences of NHL and Hodgkin lymphoma diagnosis.

Evolution of Cancer Diagnoses in HIV-infected Children

Table 2 shows the epidemiologic trends of cancer diagnoses (cancers per 1000 HIV-infected children/yr) for the 3 calendar periods.

When we compared the 3 calendar periods, we found that the rate of ADM diagnoses decreased (from 9.1 to 3.6 to 1.0 cancers per 1000 HIV-infected children/yr; $P < 0.05$) and that the rate of non-ADM diagnoses increased (from 0.6 to 5.0 to 8.7 cancers per 1000 HIV-infected children/yr; $P < 0.05$). Moreover, the overall rate of cancer diagnoses (ADM plus non-ADM) did not change during the study period (9.7, 8.7, and 9.7 cancers per 1000 HIV-infected children/yr).

When we compared the rates of ADM and non-ADM diagnoses within each calendar period, we found that the rate of ADM was higher than the rate of non-ADM in the 1997–1999 group (9.1 vs. 0.6 cancers per 1000 HIV-infected children/yr; $P < 0.05$). On the other hand, the rate of ADM diagnoses was lower than the rate of non-ADM in the 2003–2008 group (1.0 vs. 8.7 cancers per 1000 HIV-infected children/yr; $P < 0.05$).

DISCUSSION

In this study, we found that HIV-infected children had an overall rate of cancer diagnosis about 8 fold higher than that for HIV-negative children from 1997 to 2008. Furthermore, HAART was effective at reducing the number of cases of ADM (about 9 fold lower in 2003–2008) but, conversely, the rate of non-ADM diagnoses increased when the use of HAART was extended to a

TABLE 1. Summary of the Number of Cancers Diagnosed and Cancer Rates (Cancers per 1000 Children With Hospital Admission/yr) in HIV-infected Children and HIV-negative Children in Spain From 1997 to 2008

Description	ICD-9-CM	HIV-negative Children		HIV-infected Children	
		No.	Rate (95% CI)	No.	Rate (95% CI)
AIDS-defining cancer		4	0.8 (0.0; 1.5)*	50	38.3 (27.7; 48.9)**
Non-Hodgkin lymphoma	200	4	0.8 (0.0; 1.5)	50	38.3 (27.7; 48.9)
Non-AIDS-defining cancer		62	11.9 (8.9; 14.8)	73	55.9 (43.0; 68.7)†
Malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts	155	1	0.2 (0.0; 0.6)	3	2.3 (0.0; 4.9)
Malignant neoplasm of bone and articular cartilage	170	10	1.9 (0.7; 3.10)	20	15.3 (8.6; 22.0)
Malignant neoplasm of eye	190	3	0.6 (0.0; 1.2)	0	—
Malignant neoplasm of brain	191	10	1.9 (0.7; 3.1)	3	2.3 (0.0; 4.9)
Hodgkin lymphoma	201	2	0.4 (0.0; 0.9)	31	23.7 (15.4; 32.1)
Other malignant neoplasms of lymphoid and histiocytic tissue	202	4	0.8 (0.0; 1.5)	4	3.1 (0.1; 6.1)
Lymphoid leukemia	204	15	2.9 (1.4; 4.3)	9	6.9 (2.4; 11.4)
Neoplasm of uncertain behavior of endocrine glands and nervous system	237	4	0.8 (0.0; 1.5)	0	—
Neoplasm of uncertain behavior of other and unspecified sites and tissues	238	6	1.6 (0.2; 2.1)	0	—
Neoplasms of unspecified nature	239	7	1.3 (0.4; 2.3)	3	2.3 (0.0; 4.9)
All cancer diagnoses		66	12.6 (9.6; 15.7)	123	94.1 (77.5; 110.7)†

ICD-9-CM, data are coded according to the International Classification of Diseases (Ninth revision, Clinical Modification); Rate, cancers per 1000 children with hospital admission/yr.

*Significant differences between AIDS-defining cancers and non-AIDS-defining cancers within a study group ($P < 0.05$).

†Significant differences between study groups within a cancer category ($P < 0.05$).

TABLE 2. Summary of the Epidemiologic Trends of Cancer Diagnoses (Cancers per 1000 HIV-infected children/yr) in HIV-infected Children From 1997 to 2008

Description	ICD-9-CM	1997–2008		1997–1999		2000–2002		2003–2008	
		No.	Rate (95% CI)	No.	Rate (95% CI)	No.	Rate (95% CI)	No.	Rate (95% CI)
AIDS-defining cancer		50	3.8 (2.8; 4.9)	31	9.1 (5.9; 12.3)*	13	3.6 (1.7; 5.6)†	6	1.0 (0.2; 1.8)**
Non-Hodgkin lymphoma	200	50	3.8 (2.8; 4.9)	31	9.1 (5.9; 12.3)	13	3.6 (1.7; 5.6)	6	1.0 (0.2; 1.8)
Non-AIDS-defining cancer		73	5.6 (4.3; 6.9)	2	0.6 (0.0; 1.4)	18	5.0 (2.7; 7.4)†	53	8.7 (6.3; 11.0)‡
Malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts	155	3	0.2 (0.0; 0.5)	0	—	0	—	3	0.5 (0.0; 1.0)
Malignant neoplasm of bone and articular cartilage	170	20	1.5 (0.9; 2.2)	0	—	0	—	20	3.3 (1.8; 4.7)
Malignant neoplasm of brain	191	3	0.2 (0.0; 0.5)	0	—	3	0.8 (0.0; 1.8)	0	—
Hodgkin lymphoma	201	31	2.4 (1.5; 3.2)	0	—	10	2.8 (1.1; 4.5)	21	3.4 (2.0; 4.9)
Other malignant neoplasms of lymphoid and histiocytic tissue	202	4	0.3 (0.0; 0.6)	1	0.29 (0.00; 0.87)	3	0.8 (0.0; 1.8)	0	—
Lymphoid leukemia	204	9	0.7 (0.2; 1.1)	0	—	0	—	9	1.5 (0.5; 2.4)
Neoplasms of unspecified nature	239	3	0.2 (0.0; 0.5)	1	0.29 (0.00; 0.87)	2	0.6 (0.0; 1.3)	0	—
All cancer diagnoses		123	9.4 (7.8; 11.1)	33	9.7 (6.4; 13.0)	31	8.7 (5.6; 11.8)	59	9.7 (7.2; 12.1)

ICD-9-CM, data are coded according to the International Classification of Diseases (Ninth revision, Clinical Modification); Rate, cancers per 1000 HIV-infected children/yr.

*Significant differences between AIDS-defining cancers and non-AIDS-defining cancers within a calendar period ($P < 0.05$).

†Significant differences between calendar periods (1997–1999 vs. 2000–2002) within a cancer category ($P < 0.05$).

‡Significant differences between calendar periods (1997–1999 vs. 2000–2002) within a cancer category ($P < 0.05$).

larger number of children in Spain (about 15 fold higher in 2003–2008). Additionally, the overall rate of cancer diagnoses (ADM plus non-ADM) did not decrease in the last 2 calendar periods (2000–2002 and 2003–2008) and even in the HAART era, the incidence of cancer appeared to be higher for HIV-infected children than for the general population.¹⁸

The rate of ADM diagnosis was about 50 fold higher for the HIV-infected children group than for the HIV-negative children group. However, we observed a decrease in the amount of ADM diagnoses, specifically NHL. HIV-infected patients are at increased risk of developing NHL compared with the general population,¹⁹ even in the HAART era.⁵ NHL is caused by a loss of immune control over a latent oncogenic viral infection.²⁰ The risk of NHL in HIV-infected persons is increased in patients with more advanced immunodeficiency and patients with high HIV-1 viral

loads.^{21–24} However, the incidence of NHL has substantially decreased in HIV-infected adults on HAART, indicating that the timely initiation of therapy is key to the prevention of NHL in the era of HAART.^{24,25} Moreover, ADM cancer rates are also highest in children who are severely immunosuppressed and in children who receive HAART for a few years.²⁶ However, despite finding an overall decrease in ADM diagnoses, specifically NHL, we still found a high number of HIV-infected children with a diagnosis of NHL in 2003–2008. This decrease in NHL may also have been a result of improved immunosurveillance, because HAART is most effective when it achieves the goals of sustaining undetectable levels of HIV RNA, limiting immune activation, and maintaining CD4⁺ lymphocyte levels above 500 cells/mL.²⁷ However, not all children on HAART achieve a restored CD4⁺ count. The capacity of CD4⁺ recovery during long-term HAART in HIV-infected

children with $CD4^+ < 5\%$ is slower than children with $CD4^+$ from 5% to 15%, and restoration of the $CD4^+$ cell percentage to a normal level is not necessarily achieved during long-term HAART.²⁸

Other reports have shown that non-ADM diagnoses are 2- to 3-fold more frequent in HIV-infected patients than in the general population in the HAART era.^{7,8} We have also observed a dramatic increase in non-ADM diagnoses in 2003 to 2008, especially for lymphomas, malignant bone, and articular cartilage neoplasm. Within lymphomas, Hodgkin lymphoma was the most common diagnosis (about 60 fold higher in the HIV-infected children group than the HIV-negative children group). Furthermore, cancer diagnoses related to lymphoid tissues (codes 201, 202, and 204) made up 72% (13/18) of all non-ADM in 2000 to 2002, which dropped to 56% (30/53) in 2003 to 2008. Traditional cancer risk factors may play a significant role in the increased risk of non-ADM for HIV-infected individuals,²⁹ but do not entirely explain the higher number of cancers. Potential factors for the higher rates of non-ADM include longer survival of children on HAART with only partial immune recovery, the high incidence of coinfection with Epstein-Barr virus, and the potential oncogenicity caused by long-term HIV infection or by long-term HAART.^{3,4,20,29,30} It is also possible that improving HIV-infected individuals from a high to an intermediate level of immunosuppression is associated with a higher risk.²⁰ Unfortunately, we did not have CD4 count data to include in the present study. Another unanswered question is the effect that HAART duration and specific drug classes have on cancer risk. Future research is needed to determine more precisely the role these factors have on cancer risk. Moreover, in the European general population, malignant bone tumors have an incidence of about 5 to 10 cases per million in the pediatric population, and this cancer has a peak incidence between 13 and 18 years of age.^{18,31,32} In our study, we found that the incidence of malignant bone and articular cartilage neoplasm (code 170) was about 7 fold higher in HIV-infected children than HIV-negative children. In addition, all these diagnoses in HIV children were from the last calendar period (2003–2008). We do not know the cause for this. The exact etiology of malignant bone and articular cartilage neoplasm is unknown but it is associated with random genetic mutations or changes in the bone-forming cells (osteoblasts) and the only known environmental risk factors are exposure to radiation or alkylating agents, such as in previous radiation therapy for some other types of cancer.³¹ Future studies are necessary to explain these data.

This study has a number of limitations.

Study design: This work was a case-control retrospective study, which provides valuable insights into the trends of cancer in HIV-infected patients. We have no access to patient clinical data (antiretroviral treatment regimen, duration on HAART, CD4 count, HIV viral load, WHO stage, etc) that could contribute to the results. However, this population-based study was able to achieve very accurate cancer estimates because the estimated coverage of the MBDS was very high.

The MBDS (a national clinical administrative database): MBDS data are anonymous and it is impossible to identify if the same cancer patients are hospitalized more than once in a different year. We were able to identify all hospital admissions for the same patient in the same year through the identification code of each patient, which does not vary within the same year. This may have caused a slight overestimation of our results. We, nevertheless, consider that the use of this database was justified because the MBDS is useful for determining the magnitude and tendency of cancer during the period studied.

The use of the HIV-infected children population as a reference population for calculating rates; we cannot know the total number of HIV-infected children because no reliable data of HIV infection in children exist in Spain. We used an estimation of the number of HIV-infected children in Spain by a calculation from 2 reliable databases (Spanish National AIDS Register and Madrid Cohort HIV Children).

In conclusion, HIV-infected children had a dramatic decrease in the rate of ADM diagnoses and an increase in the rate of non-ADM diagnoses. The overall cancer diagnosis rate did not decrease during the past decade, and the incidence of cancer still remains high in HIV-infected children in Spain. The increased incidence of some non-ADM and the decrease in ADM in the HAART era mean that non-ADM now account for more morbidity and mortality in HIV-infected children than ADM. The results of the present study must be validated in independent cohorts, especially to determine any possible association with specific antiretroviral drugs (or combination of drugs) or chronic activation of the immune system.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Madrid HIV Pediatric Infection Collaborative Study Group (Santiago Jiménez de Ory, Dr. Jose Tomas Ramos, Dra. M^a Angeles Muñoz-Fernandez) for records of HIV-infected children in Madrid cohort; Spanish National AIDS Register (National Centre for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain) for number of HIV-infected children with an AIDS diagnosis; and Spanish Ministry of Health and Social Policy for records of the Minimum Basic Data Set (MBDS).

REFERENCES

- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:590–598.
- Bonnet F, Chene G, Thiebaut R, et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2004. *HIV Med*. 2007;8:547–554.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*. 2010;103:416–422.
- Reekie J, Kosa C, Engsig F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer*. 2010;116:5306–5315.
- Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med*. 2010;170:1337–1345.
- Lanoy E, Spano J-P, Bonnet F, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011: In press.
- Long JL, Engels EA, Moore RD, et al. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2008;22:489–496.
- Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*. 2009;23:41–50.
- Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, et al. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:203–208.
- Gortmaker SL, 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;345:1522–1528.
- de Martino M, Tovo PA, Balducci M, 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;284:190–197.

12. Gibb DM, Duong T, Tookey PA, et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ*. 2003;327:1019.
13. Resino S, Resino R, Maria Bellon J, et al. Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis*. 2006;43:243–252.
14. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Cancer rates after year 2000 significantly decrease in children with perinatal HIV infection: a study by the Italian Register for HIV Infection in Children. *J Clin Oncol*. 2007;25:97–101.
15. Subdirección General de Desarrollo. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalares de Insalud 2001. Available at: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/CMBD-2001.htm>.
16. Gil Prieto R, Alexandre CG, Meca AA, et al. Epidemiology of hospital-treated *Salmonella* infection; data from a national cohort over a ten-year period. *J Infect*. 2009;58:175–181.
17. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvarez-Meca A, et al. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine*. 2011;29:412–416.
18. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, et al. Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. *Eur J Cancer*. 2006;42:2183–2190.
19. Dal Maso L, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol*. 2003;4:110–119.
20. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008;123:187–194.
21. Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis*. 2009;200:79–87.
22. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, et al. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:962–972.
23. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:301–306.
24. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther*. 2009;14:1065–1074.
25. van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, et al. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23:2183–2190.
26. Kest H, Brogly S, McSherry G, et al. Malignancy in perinatally human immunodeficiency virus-infected children in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:237–242.
27. Resino S, Sanchez-Ramon S, Bellon JM, et al. Immunological recovery after 3 years' antiretroviral therapy in HIV-1- infected children. *AIDS*. 2002;16:483–486.
28. Resino S, Resino R, Micheloud D, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*. 2006;42:862–869.
29. Silverberg MJ, Abrams DI. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:446–451.
30. Bedimo R. Non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5:140–149.
31. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics*. 2003;112:218–232.
32. Li J, Thompson TD, Miller JW, et al. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001–2003. *Pediatrics*. 2008;121:e1470–e1477.

4.2. REDUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR MICOBACTERIAS EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008)

Jensen J, Álvaro-Meca A, Micheloud D, Diaz A, Resino S. [Reduction in Mycobacterial Disease Among Human Immunodeficiency Virus-infected Children in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era \(1997-2008\)](#). *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(3):278-83.

Introducción: Los niños infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad por micobacterias.

Objetivos: Estimar el cambio en la tasa de enfermedad por micobacterias en niños infectados por el VIH en España durante la era TARGA, y compararlos con niños VIH seronegativos.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes <17 años de edad. Se seleccionó al azar un grupo control compuesto por 4 niños seronegativos por cada niño VIH+, emparejados por sexo y edad. Los datos fueron obtenidos de los registros del conjunto mínimo básico de datos (CMBD). El período de seguimiento (1997-2008) se dividió en 3 períodos calendario (CP): CP temprano de TARGA (1997-1999), CP medio de TARGA (2000-2002), y CP tardío de TARGA (2003-2008).

Resultados: Se analizaron 1307 niños infectados por el VIH y 5228 niños VIH seronegativos. Los niños infectados por el VIH tuvieron tasas similares de tuberculosis y de enfermedad por micobacterias no tuberculosas (NTM), con una tasa global de enfermedad por micobacterias mayor que la de los niños seronegativos ($p < 0,001$). En los niños infectados por VIH, las tasas más altas correspondieron a la tuberculosis pulmonar (15/42 [35,7%]) en la categoría de tuberculosis, y enfermedad diseminada (9/42 [21,4%]) en la categoría de infección por NTM. La tasa global de enfermedad por micobacterias (eventos por 1000 niños VIH+/año) disminuyó de 1997-1999 a 2003-2008 (5.88 -1.63, $p=0,007$) y desde 2000 -2002 a 2003-2008 (4.20 -1.63, $p=0,021$). Además, la tasa de tuberculosis disminuyó de 1997-1999 a 2000 -2002 (3.53-0.84, $p=0,016$) y de 1.997-1999 a 2003-2008 (3,53-1,31, $p=0,030$), y la tasa de enfermedad por NTM también disminuyó de 2000-2002 a 2003-2008 (3,36 a 0,32, $p= 0,002$).

Conclusiones: La tasa de enfermedad por micobacterias en los niños infectados por el VIH disminuyó durante la era TARGA, especialmente en el último periodo calendario (2003-2008); aunque la tasa de diagnóstico de micobacterias continua siendo mayor que en la población pediátrica general.

Reduction in Mycobacterial Disease Among HIV-infected Children in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era (1997–2008)

Julia Jensen, MD,* Alejandro Álvaro-Meca, PhD,† Dariela Micheloud, MD, PhD,‡,§
Asunción Díaz, MD, PhD,¶ and Salvador Resino, PhD‡

Background: HIV-infected children are at increased risk of developing mycobacterial disease. The aim of this study was to estimate the change in mycobacterial disease rate in HIV-infected children and adolescents in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era.

Methods: We carried out a retrospective study. Data were obtained from the records of the minimum basic data set of hospitals in Spain from 1997 to 2008. The epidemiologic trends of mycobacterial diseases were evaluated through the following 3 calendar periods: early-period HAART (1997–1999), midperiod HAART (2000–2002), and late-period HAART (2003–2008).

Results: We analyzed 1307 HIV-infected children and 5228 HIV-uninfected children. HIV-infected children had similar rate of tuberculosis (TB) and nontuberculous mycobacteria (NTM) disease, and they had an overall rate of mycobacterial disease higher than that of HIV-uninfected children ($P < 0.001$). In HIV-infected children, the highest rates were for pulmonary TB (15/42 [35.7%]) in the TB category and disseminated mycobacterium (9/42 [21.4%]) in the NTM category. The overall rate of mycobacterial disease (events per 1000 HIV-infected children-year) decreased from 1997–1999 to 2003–2008 (5.88–1.63, $P = 0.007$) and from 2000–2002 to 2003–2008 (4.20–1.63, $P = 0.021$). Furthermore, the rate of TB decreased from 1997–1999 to 2000–2002 (3.53–0.84, $P = 0.016$) and from 1997–1999 to 2003–2008 (3.53–1.31, $P = 0.030$), and the rate of NTM disease decreased from 2000–2002 to 2003–2008 (3.36–0.32, $P = 0.002$).

Conclusions: The rate of mycobacterial disease decreased among HIV-infected children in the HAART era, but the incidence of mycobacterial disease still remains higher than in the general population.

Key Words: HIV, epidemiology, HAART, *Mycobacterium tuberculosis*, nontuberculous mycobacteria, pediatrics

(*Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 278–283)

Accepted for publication September 26, 2011.

From the *Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid, Spain; †Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain; ‡Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain; §Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; and ¶Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Conflicts of interest and sources of funding: S.R. supported by a grant from “Instituto de Salud Carlos III” (Ref. PI08/0738). The authors have no other funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Salvador Resino, PhD, Laboratorio de Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Carretera Majadahonda-Pozuelo, Km 2.2, 28220 Majadahonda, Madrid, Spain. E-mail: sresino@isciii.es.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal’s Web site (www.pidj.com).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0891-3668/12/3103-0278

DOI: 10.1097/INF.0b013e318239e268

M*ycobacterium tuberculosis* is, by far, the most important mycobacterial species from a public health perspective. The World Health Organization has estimated a global incidence of around 10 million episodes of tuberculosis (TB) per year, and approximately 15% of the incident cases of TB are in people coinfecting with HIV.¹ Although highly active antiretroviral therapy (HAART) has decreased HIV-related opportunistic illness, morbidity, hospitalizations, and death,^{2–6} TB remains an important disease among HIV-infected patients.^{7,8} Of all people coinfecting with HIV and TB, only 7% received HAART, and about a quarter of all individuals dying with HIV infection are coinfecting with TB.¹ Furthermore, HIV-infected children are at increased risk of developing TB, especially among those with more advanced immunodeficiency and greater levels of exposure to TB.^{7,9}

The nontuberculous mycobacteria (NTM) are also an important cause of morbidity and mortality, and are considered opportunistic pathogens.¹⁰ Several species (eg, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium balnei*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium ulcerans*) cause disease in humans, presenting in the lungs, skin/soft tissue, or lymphatic system, or as disseminated disease.^{10,11} Although the NTM are less pathogenic when compared with *M. tuberculosis*,^{11,12} these mycobacteria cause disease in immunocompromised hosts such as HIV-infected patients.¹³ The frequency of isolation of the NTM, in particular the *M. avium* complex, is also high in HIV-infected patients in HAART era, whereas the incidence of TB is in decline.^{2,14}

HAART is the standard treatment for HIV-infected children, and the number of children receiving HAART has steadily increased.^{5,6,15} Patients admitted from 1997 to 1999 received the first protease inhibitor introduced (indinavir, saquinavir, zidovudine, etc), but less than 50% of the children were receiving HAART.⁶ From 2000 to 2002, there was a simplification of protease inhibitor–based and non-nucleoside reverse transcription inhibitor–based HAART regimens, which permitted twice daily medication dosing, lower overall pill burden, and fewer food restrictions.¹⁶ In this period, more than 75% of the children were on HAART.⁶ Then, from 2003 to 2008, new HAART regimens based on coformulation of antiretroviral drugs were initiated, which permitted even lower pill burden, once daily dosing, and fewer food restrictions,¹⁶ increasing adherence and effectiveness of HAART.¹⁷

The aim of this study was to estimate the change in rate of mycobacterial disease in HIV-infected children and adolescents in Spain during the course of more than a decade of follow-up period in the HAART era.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

We carried out a retrospective study of all HIV-infected children under 17 years of age, who had been or were hospitalized in

Spain between January 1, 1997 and December 31, 2008 (Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A995>).¹⁸

Data were obtained from the records of the minimum basic data set (MBDS) of hospitals in Spain, provided by the Spanish Ministry of Health and Social Policy. The MBDS is a clinical and administrative database containing information obtained at discharge from public and private hospitals, with an estimated coverage of 97.7% and 25% of total hospital admissions, respectively.¹⁹ We do not have data permitting us to estimate the proportion of HIV-infected children in Spain who received care at a private hospital. However, all HIV-infected children are treated through the public health system in Spain and, thus, would be likely to receive their care at public hospitals.

In addition, from the MBDS, we selected 4 control HIV-uninfected children (control group) for each HIV-infected child, matched by gender and age (Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A995>).

The MBDS provides the encrypted patient identification number, sex, date of birth, dates of hospital admission and discharge, medical institutions providing the services, the International Classification of Diseases, Ninth edition, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes of diagnoses and procedures, and outcome at discharge. A hospitalization was defined as a discharge record in the MBDS. All the patients having ICD-9-CM codes of 042 and V08, corresponding to HIV infection, in any diagnosis (whether primary or secondary), were selected.

The index episode was defined as the first occurrence of a hospital discharge with mycobacterial disease diagnosis. A unique record number was assigned to each patient for admissions to 1 hospital each year. However, the anonymized data in the MBDS made it impossible to link a patient's hospitalizations from one year to the next or to link a patient's admissions to multiple hospitals (within the same year or in different years). The children who were readmitted with mycobacterial disease in the same hospital in the same calendar year were not counted as new episodes of mycobacterial disease in this study, as mycobacterial disease typically has a long course and these readmissions were likely related to the initial diagnosis of mycobacterial disease.

The age was calculated as the difference between the admission date of the index episode and the birth date. Patients aged 17 years at the time of hospital discharge were excluded.

Outcome Variables

The outcome variables (with corresponding ICD-9-CM codes)²⁰ were TB (010–018), NTM disease (031), mycobacterial disease (010–018, or 031), pulmonary mycobacterial disease (011 or 031.0), nonpulmonary mycobacterial disease (010–018 [except 011], or 031.1–031.9), pulmonary TB (011), nonpulmonary TB (010–018 except 011), pulmonary NTM (031.0), and nonpulmonary NTM (031.1–031.9).

Statistical Analysis

We divided the follow-up period from 1997 to 2008 into the following 3 calendar periods, representing increasing use of HAART in children¹⁸: (a) from 1997 to 1999 (1997–1999) for early-period HAART, (b) from 2000 to 2002 (2000–2002) for mid-period HAART, and (c) from 2003 to 2008 (2003–2008) for late-period HAART.

We calculated the incidence rate, or the number of events per 1000 children-year, for overall and specific mycobacterial disease according to each calendar period. The number of diagnoses of mycobacterial diseases among HIV-infected children within each period (whole follow-up or calendar period) was used as

numerator. The denominator was different according to the type of rate calculated. When we calculated the events per 1000 children with hospital admission-year within the whole follow-up period, we used the estimated number of HIV-infected children with a hospital discharge in Spain. When we calculated the events per 1000 HIV-infected children-year, we used the estimated number of all HIV-infected children in Spain, within each year and in each calendar period, as previously described.¹⁸

Mycobacteria diagnosis rates were compared using Poisson regression adjusted by for age and gender. Statistical analysis was performed using the R statistical package (version 2.12.1), which is a free programming language and software environment for statistical computing and graphics (GNU General Public License, available at: <http://www.r-project.org/>). All tests were 2-tailed, with $P < 0.05$ considered significant.

RESULTS

Characteristics of Study Population

Of the 1307 HIV-infected children who had had at least 1 hospitalization episode in Spain between 1997 and 2008, 42 children had mycobacterial disease, including 20 with TB diagnoses and 22 with NTM diagnoses. Among the control group of 5228 HIV-uninfected children, 10 had TB and none had NTM disease (Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A995>).

Mycobacterial Disease Among Children in Spain

HIV-infected children had higher rates of mycobacterial diseases (events per 1000 children with hospital admission-year) than HIV-uninfected children (32.13 vs. 1.9, $P < 0.001$) (Table 1). Furthermore, HIV-uninfected children did not have any hospitalizations for NTM, whereas HIV-infected children had similar rates of TB and NTM diseases (15.30 vs. 16.83). The most common types of mycobacterial disease in hospitalized HIV-infected patients were pulmonary TB (15/42 [35.7%]) and miliary TB (4/42 [9.5%]) in the TB category, and disseminated disease (9/42 [21.4%]) in the NTM category (Table 1).

Age of Mycobacterial Disease Diagnosis Among HIV-infected Children Over Time

The proportion of cases of TB and NTM infections according to age-group is shown in Figure 1: in the group comprising children aged 1 month to 4 years, 2/13 (15.4%) had NTM disease and 11/13 (84.6%) had TB ($P < 0.05$); in the group comprising children aged 11 years to 16 years, 12/15 (80%) had NTM disease and 3/15 (20%) had TB ($P < 0.05$).

Between 1997 and 2008, the median age increased for TB and for all mycobacterial diagnoses (Table 2). The median age of children with TB was lower than that in children with NTM in the calendar period from 1997 to 1999 and in the whole follow-up period (Table 2).

Mycobacterial Disease Rates Over Time

In the whole follow-up period (1997–2008), the rates of mycobacterial disease among the HIV-infected children were 3.44, 1.75, and 1.68 events per 1000 HIV-infected children-year, respectively.

The overall rate of mycobacterial disease decreased from 1997–1999 to 2003–2008 ($P = 0.007$) and from 2000–2002 to 2003–2008 ($P = 0.021$) (Fig. 2A).

When we compared the 2 mycobacterial disease categories, the rate of TB decreased from 1997–1999 to 2000–2002 ($P = 0.016$) and from 1997–1999 to 2003–2008 ($P = 0.030$) (Fig. 2B). However, the rate of NTM disease decreased from 2000–2002 to 2003–2008 ($P = 0.002$) (Fig. 2B).

TABLE 1. Summary of Numbers and Rates of Mycobacterial Disease (Events per 1000 Children With Hospital Admission-year) Among HIV-infected and HIV-uninfected Children From 1997 to 2008 in Spain

Description	ICD-9-CM	HIV-uninfected Children		HIV-infected Children	
		Number	Rate (95% CI)	Number	Rate (95% CI)
Tuberculosis diagnoses	010–018	10	1.91 (0.91–3.52)	20	15.30 (8.59–22.01)*
Primary tuberculosis infection	010	1	0.19 (0.00–1.06)	1	0.76 (0–2.26)
Pulmonary tuberculosis	011	6	1.14 (0.42–2.49)	15	11.47 (5.66–17.28)*
Other respiratory tuberculosis	012	1	0.19 (0.00–1.06)	0	—
Tuberculosis of meninges and central nervous system	013	2	0.38 (0–1.38)	0	—
Tuberculosis of intestines peritoneum and mesenteric glands	014	0	—	1	0.76 (0–2.26)
Tuberculosis of other organs	017	0	—	2	1.53 (0–3.65)
Miliary tuberculosis	018	0	—	4	3.06 (0.06–6.05)
Nontuberculous mycobacterial diagnoses	031	0	—	22	16.83 (9.79–23.86)
Pulmonary diseases caused by other mycobacteria	031.0	0	—	5	3.82 (0.47–7.17)
Disseminated mycobacterium	031.2	0	—	9	6.88 (2.38–11.38)
Other specified mycobacterial diseases	031.8	0	—	3	2.29 (0–4.89)
Unspecified diseases caused by mycobacteria	031.9	0	—	6	4.59 (0.91–8.26)
All mycobacterial diagnoses counts		10	1.91 (0.91–3.52)	42	32.13 (22.41–41.85)*

Data are coded according to the ICD-9-CM.

*Significant differences between groups of study within an infection category ($P < 0.05$).

ICD-9-CM indicates International Classification of Diseases (Ninth revision, Clinical Modification); Rate, events per 1000 children with hospital admission-year; 95% CI, 95% of confidence interval.

Pulmonary and Nonpulmonary Mycobacterial Disease Over time

The rates of pulmonary and nonpulmonary mycobacterial diseases in the whole follow-up period were 1.53 and 1.91 events per 1000 HIV-infected children-year, respectively.

The rate of pulmonary mycobacterial disease decreased from 1997–1999 to 2000–2002 ($P = 0.003$) and from 1997–1999 to 2003–2008 ($P = 0.001$); the rate of nonpulmonary mycobacterial disease also decreased from 2000–2002 to 2003–2008 ($P = 0.002$) (Fig. 3A).

The rates of pulmonary TB and pulmonary NTM diseases were 1.14 and 0.38 events per 1000 HIV-infected children-year, respectively, and the rates of nonpulmonary TB and nonpulmonary NTM diseases were 0.61 and 1.30 events per 1000 HIV-infected children-year in the whole follow-up period, respectively. Furthermore, the rate of pulmonary NTM disease was

1.47 events per 1000 HIV-infected children-year in 1997–1999, and then there was no recorded diagnosis in the following 2 calendar periods (Fig. 3B).

In addition, the rate of nonpulmonary NTM disease increased from 1997–1999 to 2000–2002 ($P = 0.026$), and decreased from 2000–2002 to 2003–2008 ($P = 0.001$) (Fig. 3C).

DISCUSSION

The risk of opportunistic infections decreases as the CD4⁺ T-cell count increases after starting HAART.²¹ However, the incidence of mycobacterial disease is still higher in HIV-infected persons than in the general population.^{22,23} Moreover, Spain has the second highest incidence of acquired immune deficiency syndrome (from 1998 to 2009) and TB (from 1995 to 2009) in Western Europe,^{24,25} and there is a substantial overlap of the HIV and TB epidemics, leading to high rates of HIV/TB coinfection in Spain.^{25–27} In our study, HIV-infected children had a rate of mycobacterial disease (TB and NTM) about 16-fold higher overall than that of HIV-uninfected children from 1997 to 2008. Although we show a substantial reduction in the incidence of mycobacterial disease among HIV-infected children in HAART era (about 3-fold lower in 2003–2008), the incidence of mycobacterial disease remained higher for HIV-infected children than for the general population, even in the most recent calendar period of HAART era.^{22,23} It is also important to note that the NTM diseases were around 50% of all mycobacterial diseases in HIV-infected children from 1997 to 2008 in Spain.

In HIV-infected patients, NTM disease is more frequent than in the general population. Although the rate of NTM disease did not decrease in the period between 2000 and 2002, there was a significant drop in 2003–2008, when the use of HAART was extended to a larger number of HIV infected children. Moreover, in our study, pulmonary disease caused by NTM or TB bacillus decreased after the year 2000, but we did not find significant differences between the disease rates of NTM and TB within pulmonary category, confirming the importance of the NTM disease versus TB. Nonpulmonary NTM disease, on the other hand, increased in 2000–2002, particularly disseminated NTM (031.2) and unspecified diseases caused by NTM (031.9). This surprising trend in NTM disease might have been because of increased awareness of NTM as a potential diagnosis, improved diagnostic

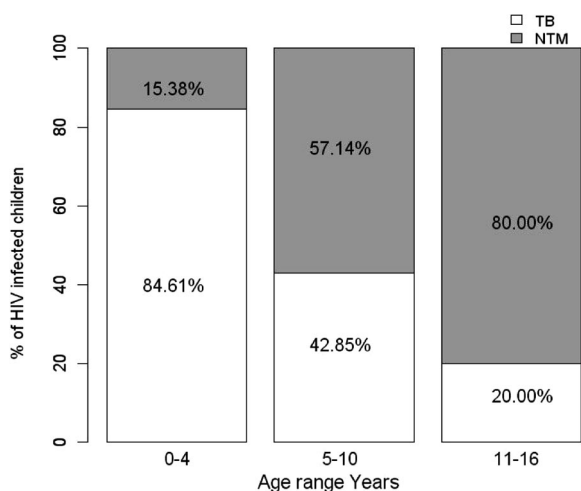


FIGURE 1. Age range among HIV-infected children with mycobacterial infection diagnoses from 1997 to 2008 in Spain. TB indicates tuberculosis; NTM, nontuberculous mycobacteria.

TABLE 2. Summary of the Gender and Age Among HIV-infected Children With Mycobacterial Infection Diagnoses From 1997 to 2008 in Spain

Diagnosis	ICD-9-CM	1997–2008			1997–1999			2000–2002			2003–2008		
		Number	Male (%)	Age, Median (IQR) (y)	Number	Male (%)	Age, Median (IQR) (y)	Number	Male (%)	Age, Median (IQR) (y)	Number	Male (%)	Age, Median (IQR) (y)
TB	010–018	20	40.0%	3.5 (8)*	12	33.33%	1.5 (3.5)*†	2	100.00%	5 (8)	6	33.33%	7.5 (10)†‡
NTM	031	22	22.73%	12 (6)	8	25.00%	9 (8.5)	12	16.67%	13 (7)	2	50.00%	14 (2)
All mycobacteria		42	30.95%	8.5 (10)	20	30.00%	3 (8.5)	14	28.57%	11 (7)	8	37.50%	11 (9.5)†

TB (ICD-9-CM codes from 010 to 018) and NTM (ICD-9-CM code 031) are coded according to the ICD-9-CM.

*Significant differences between TB and NTM groups within a calendar period ($P < 0.05$).

†Significant differences between calendar periods (1997–1999 vs. 2003–2008) within a mycobacterial infection category ($P < 0.05$).

‡Significant differences between calendar periods (2000–2002 vs. 2003–2008) within a mycobacterial infection category ($P < 0.05$).

TB indicates tuberculosis; NTM, nontuberculous mycobacteria; ICD-9-CM, International Classification of Diseases (Ninth revision, Clinical Modification [ICD-9-CM]).

techniques, and the official recognition of several new NTM species in recent years.²⁸ Otherwise, the lack of complete immune reconstitution, with persistent CD4⁺ lymphopenia, would explain the higher incidence of disseminated infection of NTM.²⁹

Age is one of the most important determinants of the risk for developing mycobacterial disease.³⁰ Epidemiological studies have shown that children with TB have a lower mean age than children with NTM disease.^{21,31} In our study, the median age was also lower in children with TB than in children with NTM disease in every calendar period. Children are at much higher risk of progression to active disease than adults because of the immaturity of their immune response.³² This risk is greatest for children under 2 years of age.^{30,33} In our study, the median age among HIV-infected children increased from 1997 to 2008 within each mycobacterial disease category (TB or NTM) and in overall mycobacterial disease. This increase in the mean age is likely because of an improved survival of HIV-infected children in the HAART era.⁶

Our results show that HIV-infected children had a rate of TB about 8-fold higher than HIV-uninfected children. This finding is consistent with prior studies demonstrating that HIV-infected patients are at increased risk of developing TB, compared with the general population, even in the HAART era.³⁴ However, the rate

of pulmonary and nonpulmonary TB declined in HIV-infected children during the last calendar period (2003–2008). This could be because of more extensive use of effective HAART in more recent years.⁹ HAART is most effective when it achieves the goals of sustaining undetectable levels of HIV RNA and maintaining CD4⁺ lymphocyte levels above 500 cells/mL for a long period of time.³⁵ However, not all the children on HAART achieve a restored CD4⁺ count. The capacity of CD4⁺ cell recovery during long-term HAART in HIV-infected children with CD4⁺ count below 5% is slower than in the children with CD4⁺ count between 5% to 15%, and restoration of the CD4⁺ cell percentage to a normal level is not necessarily achieved during long-term HAART.⁶ This fact might explain the higher rate of TB diagnosis in children with HIV infection than in the general population. In addition, the risk of TB depends on the probability, duration, and proximity to an infectious case, the infectiousness of the source (which is usually an adult with TB), social factors, and TB prevalence in the community.³³ Thus, the higher incidence of TB in HIV children in Spain may be related to the social vulnerability of these children with HIV and presence of HIV-infected parents and other adult household contact, many of whom immigrated from TB endemic areas.^{1,36}

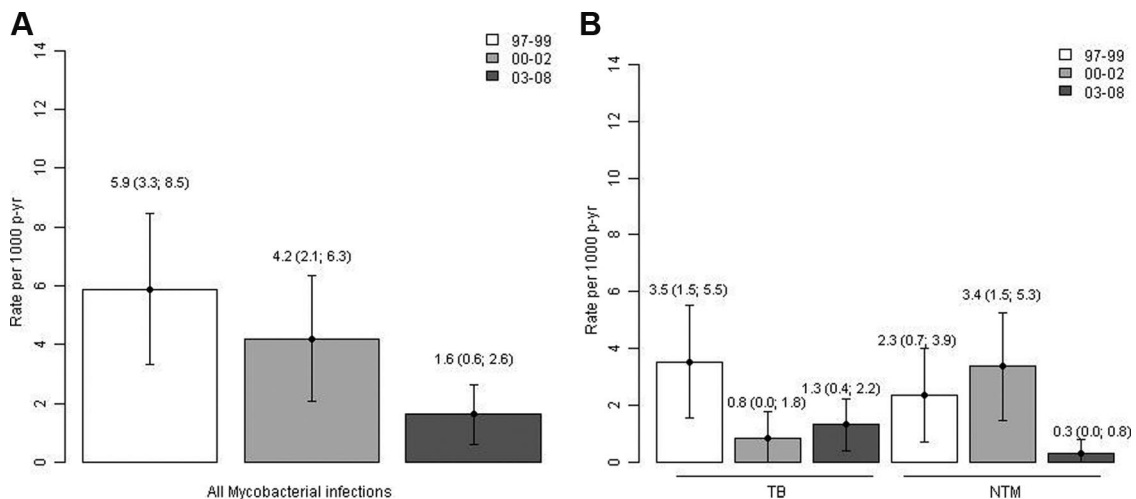


FIGURE 2. Summary of the epidemiologic trend of mycobacterial disease (events per 1000 HIV-infected children-year) among HIV-infected children from 1997 to 2008 in Spain. A, Rates of mycobacterial disease. B, Rates of mycobacterial disease caused by NTM and TB. TB indicates tuberculosis; NTM, nontuberculous mycobacteria; Rate, events per 1000 HIV-infected children-year.

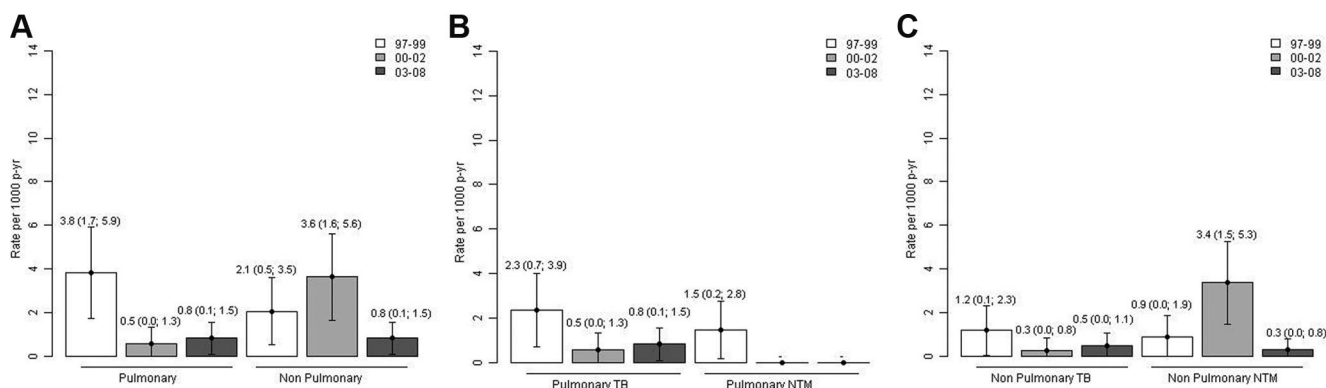


FIGURE 3. Summary of the epidemiologic trend of mycobacterial disease according to mycobacterial category and pulmonary or nonpulmonary infection (events per 1000 HIV-infected children-year) in HIV-infected children from 1997 to 2008 in Spain. A, Rates of mycobacterial disease according to localization (pulmonary versus nonpulmonary). B, Rates of pulmonary disease according to mycobacteria type (NTM versus TB). C, Rates of nonpulmonary disease according to mycobacteria type (NTM versus TB). TB indicates tuberculosis; NTM, nontuberculous mycobacteria; Rate, events per 1000 HIV-infected children-year.

This study had several limitations. This work was a retrospective study, and we had no access to patient clinical data (antiretroviral treatment regimen, duration of HAART, CD4 count, HIV viral load, Centers for Disease Control and Prevention stage) that might affect our results. MBDS data are anonymous, and it is impossible to identify when the same patient is hospitalized in different calendar years or in different hospitals within the same calendar year. We could only ensure that children who were readmitted in the same hospital in the same calendar year contributed only their first admission that year to this analysis. This limitation may have caused a slight overestimation of our results because we may have calculated disease exacerbations or remissions as new participants. Moreover, we do not know the exact count of mycobacterial diseases in Spain, but we believe that the MBDS registers most of the cases. In Spain, a hospitalization rate of 85% has been reported among HIV-infected adults with TB diagnosis, and HIV-infected children with TB might have a higher hospitalization rate because of their age and their underlying disease.^{37,38} However, the probability of a child having a second hospital admission for mycobacterial disease is low because treatment is usually completed on an outpatient basis.

We cannot know the total number of HIV-infected children in Spain at present, as there is no national coverage data of HIV infection in children, in Spain. We used an estimation of the number of HIV-infected children in Spain, which was calculated from 2 reliable databases (Spanish National AIDS Register and Madrid Cohort HIV Children).

In conclusion, the rate of mycobacterial disease decreased among HIV-infected children in HAART era. However, the incidence of mycobacterial disease still remains higher than in general population, and diagnoses of NTM remain a significant health problem for children with HIV infection in Spain even in the HAART era.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank The Madrid HIV Pediatric Infection Collaborative Study Group (Santiago Jiménez de Ory, Dr. Jose Tomas Ramos, Dra. M^a Angeles Muñoz-Fernandez) for records of HIV-infected children in Madrid cohort; Spanish National AIDS Register (National Centre for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain) for number of HIV-infected children

with an AIDS diagnosis; and Spanish Ministry of Health and Social Policy for records of the Minimum Basic Data Set (MBDS).

REFERENCES

- World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS*. 2010;24:1549–1559.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:590–598.
- Bonnet F, Chene G, Thiebaut R, et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2004. *HIV Med*. 2007;8:547–554.
- Gibb DM, Duong T, Tooke PA, et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ*. 2003;327:1019.
- Resino S, Resino R, Maria Bellon J, et al. Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis*. 2006;43:243–252.
- Verhagen LM, Warris A, van Soolingen D, et al. Human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection in children: challenges in diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e63–e70.
- Harris TG, Li J, Hanna DB, et al. Changing sociodemographic and clinical characteristics of tuberculosis among HIV-infected patients, New York City, 1992–2005. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1524–1531.
- Braitstein P, Nyandiko W, Vreeman R, et al. The clinical burden of tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected children in Western Kenya and the impact of combination antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:626–632.
- Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e124–e129.
- van Ingen J, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN, et al. The changing pattern of clinical *Mycobacterium avium* isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1176–1180.
- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest*. 2008;133:243–251.
- Hatherill M, Hawkridge T, Whitelaw A, et al. Isolation of non-tuberculous mycobacteria in children investigated for pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2006;1:e21.

14. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:86–94.
15. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, 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;284:190–197.
16. Vallecillo G, Sanvisens A, Martinez E, et al. Use of highly active antiretroviral therapy is increasing in HIV positive severe drug users. *Curr HIV Res*. 2010;8:641–648.
17. Viciano P, Rubio R, Ribera E, et al. Longitudinal study on adherence, treatment satisfaction, and effectiveness of once-daily versus twice-daily antiretroviral therapy in a Spanish cohort of HIV-infected patients (CUVA study) [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:127–134.
18. Alvaro-Meca A, Micheloud D, Jensen J, et al. Epidemiological trends of cancer diagnoses among HIV-infected children in Spain from 1997 to 2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:764–768.
19. Subdirección General de Desarrollo. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalares de Insalud 2001. Available at: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/CMBD-2001.htm>. 2001.
20. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. Classification of diseases, functioning, and disability. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>.
21. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*. 2006;296:292–300.
22. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2008. Available at: <http://www.eurotb.org/>.
23. Billinger ME, Olivier KN, Viboud C, et al. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998–2005. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1562–1569.
24. ECDC/WHO. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>.
25. ECDC/WHO. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>.
26. Diez M, Diaz A, Bleda MJ, et al. Prevalence of *M. tuberculosis* infection and tuberculosis disease among HIV-infected people in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1196–1202.
27. Castilla J, Gutierrez A, Guerra L, et al. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis at AIDS diagnosis in Spain: epidemiological differences and implications for control. *AIDS*. 1997;11:1583–1588.
28. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:319–354.
29. Resino S, Resino R, Micheloud D, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*. 2006;42:862–869.
30. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:392–402.
31. Sanchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, Del Castillo F, et al. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:49–53.
32. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev*. 2010;31:13–25.
33. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, et al. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:498–510.
34. Muga R, Ferreros I, Langohr K, et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS*. 2007;21:2521–2527.
35. Resino S, Sanchez-Ramon S, Bellon JM, et al. Immunological recovery after 3 years' antiretroviral therapy in HIV-1-infected children. *AIDS*. 2002;16:483–486.
36. Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. *J Infect*. 2004;48:13–22.
37. Diez M, Huerta C, Moreno T, et al. Tuberculosis in Spain: epidemiological pattern and clinical practice. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:295–300.
38. Multicenter Project of Tuberculosis Research (MPTR) Working Group. Tuberculosis in Spain: results of the Multicenter Project for Tuberculosis Research. Madrid, Spain: Instituto de salud Carlos III; 1999.

4.3. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD.

Micheloud D, Álvaro-Meca A, Jensen J, Díaz A, Resino S. [Trend of pneumonia incidence among children infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy](#). *Pediatr Infect Dis J* 2012 31(6):599-601.

Introducción: La neumonía es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH en la era de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Objetivos: Evaluar la tendencia de la tasa de diagnósticos de neumonía en niños infectados por el VIH en España durante la era TARGA, y compararlos con niños VIH seronegativos.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes <17 años de edad. Se seleccionó al azar un grupo control compuesto por 4 niños seronegativos por cada niño VIH+, emparejados por sexo y edad. Los datos fueron obtenidos de los registros del conjunto mínimo básico de datos (CMBD). El período de seguimiento (1997-2008) se dividió en 3 períodos calendario (CP): CP temprano de TARGA (1997-1999), CP medio de TARGA (2000-2002), y CP tardío de TARGA (2003-2008).

Resultados: se incluyeron 1307 niños infectados por el VIH. De ellos, 168 niños tuvieron 180 diagnósticos de neumonía, de los cuales 137 fueron neumonías no definitorias de SIDA (non-ADP) y 43 neumonías definitorias de SIDA (ADP). Por otra parte, en el grupo control de 5.228 niños no infectados por el VIH, 180 niños tuvieron non-ADP y 6 niños tuvieron ADP (tuberculosis). Los niños infectados por el VIH tuvieron una mayor tasa de neumonía (eventos por cada 1000 niños con ingreso hospitalario/año) que los niños no infectados por el VIH (137.72 vs. 35.57; $p < 0,001$). Los niños infectados por el VIH también tuvieron mayores tasas de non-ADP (104.82 vs. 34.43; $p < 0,001$) y ADP (32.90 vs. 1.14; $p < 0,001$) que los niños no infectados por el VIH. Por otra parte, los niños VIH+ tuvieron mayor tasa de non-ADP que de ADP (104.72 vs. 32.90; $p < 0,001$). La tasa de neumonía en los niños infectados por el VIH disminuyó de 1997-1999 a 2003-2008 (23.8 vs. 6.18; $p < 0,001$). Finalmente, cuando se compararon las 2 categorías de diagnósticos de neumonía, las tasas de non-ADP fueron más altas que las tasas de ADP durante todo el seguimiento y dentro de cada período calendario ($p < 0,001$).

Conclusiones: La tasa de neumonía disminuyó entre los niños infectados por el VIH durante la era TARGA, pero aún sigue siendo mayor que en la población pediátrica general. Las non-ADP siguen siendo un problema de salud significativo para los niños infectados por el VIH.

Trend of Pneumonia Incidence Among Children Infected With HIV in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy

Dariela Micheloud, MD, PhD,*† Alejandro Álvaro-Meca, PhD,‡ Julia Jensen, MD,§ Asunción Díaz, MD, PhD,¶ and Salvador Resino, PhD*

Abstract: We performed a retrospective study using a cross-sectional design for each year from 1997 to 2008 to evaluate the trend in pneumonia rates among HIV-infected children in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era in Spain. We found that rate of pneumonia decreased among HIV-infected children in the highly active antiretroviral therapy era but still remained higher than in the general population. Non-AIDS-defining pneumonia remains a significant health problem for HIV-infected children.

Key Words: HIV, pneumonia, highly active antiretroviral therapy, incidence

(*Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 599–601)

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has proved highly effective in suppressing viral load and increasing CD4+ T cell (CD4+) counts in HIV-infected children¹ decreasing HIV-related opportunistic illness, morbidity, hospitalizations and death.^{2,3} Besides, opportunistic infections have also diminished with the use of HAART,^{2,4} and preventive chemotherapy has contributed to the decreased incidence of opportunistic infection complications.^{5,6}

Pneumonia is among the leading causes of morbidity and mortality among HIV-infected patients in the HAART era,⁷ mainly in children with persistently low CD4+ counts.⁴ AIDS-defining pneumonia (ADP), occurring in advanced stages of immunosuppression⁸ and, non-ADP or community-acquired pneumonia, are major causes of death and hospitalization in HIV-infected children.⁸

The aim of our study was to evaluate the trend in pneumonia rates among HIV-infected children in the HAART era through the use of comprehensive records of the Minimum Basic Data Set (MBDS) in Spain.

MATERIALS AND METHODS

We performed a retrospective study using a cross-sectional design for each year of study from 1997 to 2008 among all HIV-infected children under 17 years of age with a hospital admission in Spain (see Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/B126>).⁹ In addition, we selected a control group composed of 4 HIV-uninfected children for each HIV-infected child studied. The control group was randomly selected from all HIV-uninfected children under 17 years of age with hospital admissions, and matched by gender and age to avoid these confounding factors and achieving a control group as close as possible to the study group (HIV-infected children).

Data were obtained from the records of the MBDS of hospitals in Spain, as we previously described.⁹ The MBDS is a database that captures 97.7% of all public hospital admissions and 25% of all private hospital admissions in Spain. All patients having International Classification of Diseases, 9th ed, Clinical Modification codes of 042 and V08, corresponding to HIV infection, in any diagnosis (whether primary or secondary), were selected. In this study, the children who were readmitted with pneumonia in the same hospital in the same calendar year were counted as new episodes of pneumonia diagnosis. However, the probability of a child having a second hospital admission for the same pneumonia is low because treatment is usually completed on an outpatient basis.

In this study, we divided the follow-up period from 1997 to 2008 into 3 subperiods or calendar periods, according to the widespread use of HAART in children as previously described⁹: (a) from 1997 to 1999 (1997–1999) for early-period HAART; (b) from 2000 to 2002 (2000–2002) for midperiod HAART; and (c) from 2003 to 2008 (2003–2008) for late-period HAART. The index episode was defined as the occurrence of a hospital discharge with pneumonia diagnosis via International Classification of Diseases, 9th ed, Clinical Modification codes (see Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/B127>).

We calculated the incidence rate, or the number of events per 1000 children-years, for overall and specific pneumonia diagnosis, according to each calendar period. The numerator was the number of diagnoses of pneumonia among HIV-infected children within each period (whole follow-up or calendar period). The denominator was different according to the type of rate calculated. When we calculated the events per 1000 children with hospital admission-year, we used the estimated number of HIV-infected children with a hospital discharge in Spain within whole follow-up period. When we calculated the events per 1000 HIV-infected children-years, we used the estimated number of all HIV-infected children in Spain within each year that fell into each calendar period, as previously described.⁹

Pneumonia rates were compared using Poisson regression. Statistical analysis was performed using the R statistical package (GNU General Public License; <http://www.r-project.org/>). All tests were 2-tailed with $P < 0.05$ considered significant.

Accepted for publication February 13, 2012.

From the *Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda; †Servicio de Medicina Interna Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ‡Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón; §Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Cristina, Parla; and ¶Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

This work has been supported by a grant from “Instituto de Salud Carlos III” (Ref. PI08/0738 and PI1/00245 to SR). The authors have no other conflicts of interest or funding to disclose.

Address for correspondence: Salvador Resino, PhD, Laboratorio de Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Carretera Majadahonda-Pozuelo, Km 2.2, 28220 Majadahonda, Madrid, Spain. E-mail: sresino@isciii.es.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal’s Web site (www.pidj.com).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/12/3106-0599

DOI: 10.1097/INF.0b013e3182501cd4

TABLE 1. Summary of the Number and Rates of Pneumonia Diagnoses* in HIV-infected and HIV-uninfected Children in Spain From 1997 to 2008

Description	HIV-uninfected children		HIV-infected children	
	No.	Rate (95%CI)	No.	Rate (95%CI)
Non-ADP	180	34.43 (29.40–39.45) [†]	137	104.82 (87.26–122.37) [‡]
ADP	6	1.14 (0.22–2.06)	43	32.90 (23.06–42.73) [‡]
All pneumonia (Non-ADP plus ADP)	186	35.57 (30.46–40.69)	180	137.72 (117.60–157.84) [‡]

* (events per 1,000 children with hospital admission/year)

[†] Significant differences between Non-ADP and ADP categories within a study group ($P < 0.001$).

[‡] Significant differences between groups of study within a pneumonia diagnosis category ($P < 0.001$).

Rate indicates events per 1000 children with hospital admission/year; 95% CI, 95% confidence interval.

RESULTS

Pneumonia Diagnoses Among Children in Spain

In this study, we included 1307 HIV-infected children with at least 1 hospitalization episode. The median age was 8 years (interquartile range = 7) from 1997 to 2008, increasing from 6 years (interquartile range = 7) between 1997 and 1999 to 10 years (interquartile range = 10) between 2003 and 2008. Of these, 168 children had 180 pneumonia diagnoses, including 137 non-ADP and 43 ADP diagnoses (see Fig., Supplemental Digital Content 1, [http://](http://links.lww.com/INF/B126)

links.lww.com/INF/B126). Moreover, we also included a control group of 5228 HIV-uninfected children of which 180 children had non-ADP and 6 children had ADP (tuberculosis).

HIV-infected children had a higher overall rate of pneumonia (events per 1000 children with hospital admission/yr) than HIV-uninfected children (Table 1; $P < 0.001$). HIV-infected children also had higher non-ADP and ADP rates than did HIV-uninfected children (Table 1; non-ADP: $P < 0.001$ and ADP: $P < 0.001$). Moreover, HIV-infected children had higher rate of non-ADP than ADP (Table 1, $P < 0.001$).

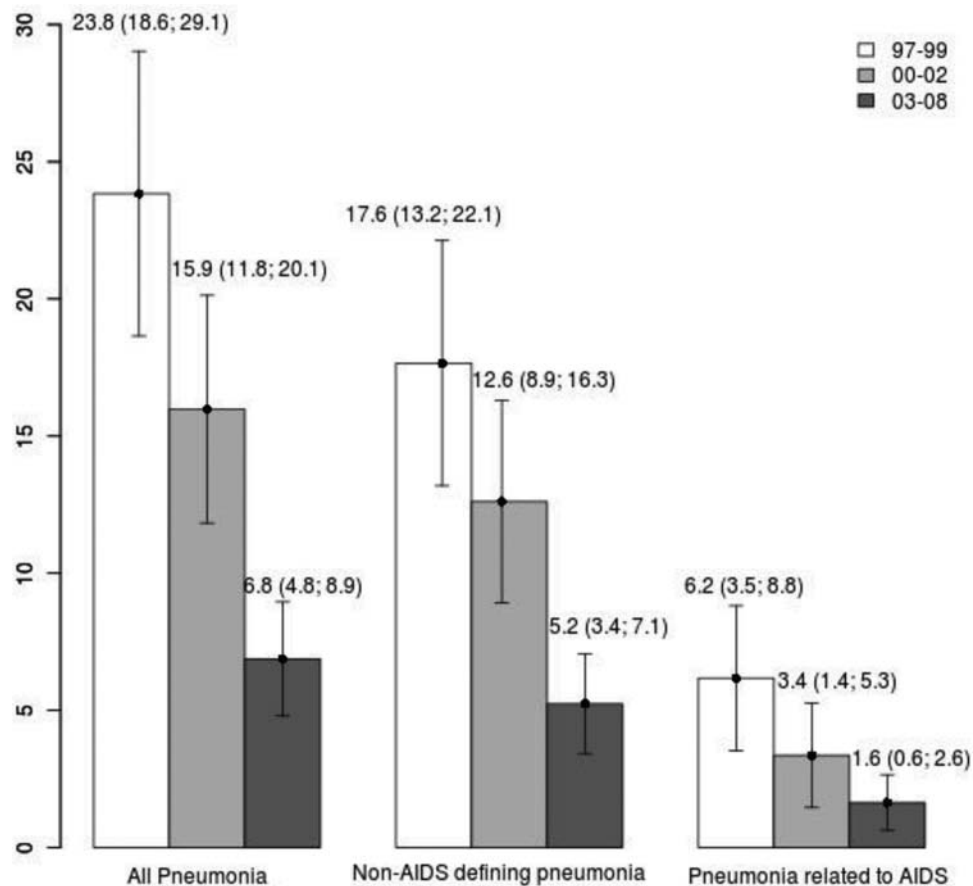


FIGURE 1. Summary of the epidemiologic trend of pneumonia (events per 1000 HIV-infected children/year) among HIV-infected children in Spain from 1997 to 2008.

Pneumonia Rates Among HIV-infected Children Over Time in Spain

The overall rate of pneumonia (events per 1000 HIV-infected children/yr) in the whole follow-up period (from 1997 to 2008) was 13.77 (95% confidence interval: 11.75–15.78). The non-ADP rate was 10.48 (95% confidence interval: 8.72–12.23) and the ADP rate was 3.28 (95% confidence interval: 2.30–4.27).

The pneumonia rate decreased from 1997–1999 to 2003–2008 and from 2000–2002 to 2003–2008 (Fig. 1; $P < 0.001$). When we compared within each category of pneumonia, the non-ADP rate decreased from 1997–1999 to 2003–2008 (Fig. 1; $P < 0.001$), and the ADP rate had the same tendency from 1997–1999 to 2003–2008 (Fig. 1; $P < 0.001$). Furthermore, the non-ADP diagnoses decreased from 1997–1999 to 2000–2002, although it did not reach statistical significance (Fig. 1; $P = 0.081$). Finally, when we compared the 2 categories of pneumonia diagnoses, the non-ADP rates were higher than ADP rates throughout the whole follow-up and within each calendar period (Fig. 1; $P < 0.001$).

DISCUSSION

In our study, HIV-infected children had an overall rate of pneumonia (ADP and non-ADP) about 4-fold higher than that in HIV-uninfected children, but the pneumonia rate among HIV-infected children fell sharply throughout the HAART era (about 3-fold lower in 2003–2008 than in 1997–1999). Despite this, the incidence of pneumonia in the last calendar period (2003–2008) still remains higher in HIV-infected children than in the general population.^{6,10}

ADP is an important cause of morbidity and mortality in HIV-infected children.⁷ In our study, HIV-infected children were at increased risk of developing ADP compared with the general population, even in the HAART era, although the ADP rate decreased during the last calendar period (about 4-fold lower in 2003–2008). This may be due to an increasing use of HAART and improved immunosurveillance over time.^{4,7,11} Moreover, the burden of bacterial and viral infections is substantially higher in HIV-infected compared with HIV-uninfected children.⁸ In our study, the rate of non-ADP diagnoses was 3-fold higher in HIV-infected children than in HIV-uninfected children; but the rate of ADP in HIV-infected children declined with the widespread use of HAART (about 3.5-fold lower in 2003–2008). HAART-derived immune reconstitution may be a more important protective factor against pneumonia.¹² However, it is also important to note that the non-ADP were over 50% of all pneumonia diagnoses among HIV-infected children in Spain, and the incidence of non-ADP in the last calendar period still remains higher in HIV-infected children than in the general population (about 2-fold higher in HIV-infected children).¹⁰ These values might be due to the lack of complete immune reconstitution and persistent CD4+ lymphopenia due to failure of therapy.¹ The capacity of CD4+ recovery during long-term HAART in HIV-infected children with CD4+ below 5% is lower than in children with CD4+ from 5% to 15%, and restoration of the CD4+ cell percentage to a normal level is not necessarily achieved during long-term HAART.¹

This study had several limitations that may impact our findings. This work was a retrospective study, and we had no access to patient clinical data (antiretroviral treatment regimen, duration of HAART, CD4+ count, HIV viral load, Centers for Disease Control and Prevention stage) that might affect our results. MBDS data are anonymous, and it is impossible to identify when the same patient is hospitalized at different hospitals within the same calendar year. This may have caused a slight overestimation of our results because we may have calculated disease exacerbations or remissions as new participants. We cannot know the total number of HIV-infected children in Spain at present, because there is no national coverage data of HIV infection in children in Spain. We used an estimation of the number of

HIV-infected children in Spain, which was calculated from 2 reliable databases (Spanish National AIDS Register and Madrid Cohort HIV Children). Finally, our results show an “aging cohort” phenomenon in Spanish HIV-infected children. Given this and the fact that pneumonia is less common in older than in younger children, the overall fall of pneumonia rate in our study over time should be interpreted carefully.

In conclusion, the rate of pneumonia decreased among HIV-Infected children in the HAART era although the pneumonia rate still remains higher than in the general population. Non-ADP remains a significant health problem for HIV-Infected children in Spain.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank: (a) The Madrid HIV Paediatric Infection Collaborative Study Group (Santiago Jiménez de Ory, Drs Jose Tomas Ramos and Maria Ángeles Muñoz-Fernandez) for records of HIV-infected children in the Madrid cohort; (b) the Spanish National AIDS Register (National Centre for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain) for number of HIV-infected children with an AIDS diagnosis; (c) Spanish Ministry of Health and Social Policy for records of the Minimum Basic Data Set (MBDS).

Authors' Contributions: DM, JJ and SR contributed to the study concept and design; AA-M contributed to the acquisition of data; AD, AA-M and SR were responsible for statistical analysis and interpretation of the data; DM, JJ and SR contributed to the drafting of the manuscript; DM, AD and SR critically revised the manuscript for important intellectual content; and SR supervised the study.

REFERENCES

- Resino S, Resino R, Micheloud D, et al.; Spanish Group of Paediatric HIV Infection. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pre-treated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*. 2006;42:862–869.
- Guillén S, García San Miguel L, Resino S, et al.; Madrid Group for Research on Pediatric HIV Infection. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990–2006). *HIV Med*. 2010;11:245–252.
- Resino S, Resino R, Maria Bellón J, et al.; Spanish Group of Pediatric HIV Infection. Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis*. 2006;43:243–252.
- Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*. 2006; 296:292–300.
- Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995–2000. *J Infect Dis*. 2005;191:2038–2045.
- Punpanich W, Groome M, Muhe L, et al. Systematic review on the etiology and antibiotic treatment of pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:e192–e202.
- Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219/219C Team. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:86–94.
- Gray DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:208–216.
- Alvaro-Meca A, Micheloud D, Jensen J, et al. Epidemiologic trends of cancer diagnoses among HIV-infected children in Spain from 1997 to 2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:764–768.
- Dias J, Correia AM, Queirós L. Community-acquired pneumonia and influenza hospitalisations in northern Portugal, 2000–2005. *Euro Surveill*. 2007; 12:pii726. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=726>. Accessed April 20, 2012.
- Braitstein P, Nyandiko W, Vreeman R, et al. The clinical burden of tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected children in Western Kenya and the impact of combination antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:626–632.
- Steenhoff AP, Josephs JS, Rutstein RM, et al. Incidence of and risk factors for community-acquired pneumonia in US HIV-infected children, 2000–2005. *AIDS*. 2011;25:717–720.

4.4. TASA DE CANDIDIASIS EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008).

Álvaro-Meca A, Jensen J, Micheloud D, Díaz A, Gurbindo D, Resino S. [Rate of candidiasis among HIV-infected children in Spain in the era of highly active antiretroviral therapy \(1997-2008\)](#). *BMC Inf Dis* 2013; 13:115.

Introducción: La candidiasis es una de las infecciones oportunista más comunes en personas infectadas por el VIH.

Objetivos: Estimar la tasa de candidiasis y evaluar su tendencia en niños infectados por el VIH en España durante la era TARGA, y compararlos con niños VIH seronegativos.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes <17 años de edad. Se seleccionó al azar un grupo control compuesto por 4 niños seronegativos por cada niño VIH+, emparejados por sexo y edad. Los datos fueron obtenidos de los registros del conjunto mínimo básico de datos (CMBD). El período de seguimiento (1997-2008) se dividió en 3 períodos calendario (CP): CP temprano de TARGA (1997-1999), CP medio de TARGA (2000-2002), y CP tardío de TARGA (2003-2008).

Resultados: Los niños infectados por el VIH tuvieron tasas más altas (eventos por cada 1.000 niños ingresados/año) que los niños VIH seronegativos en cada uno de los tres periodos calendario. Para la candidiasis en general se encontraron valores de 150,0 vs. 6,1 ($p<0,001$), 90,3 vs. 3,1 ($p<0,001$) y 79,3 vs. 10,7 ($p<0,001$), respectivamente. Para la candidiasis no invasiva (non-ICM), se encontraron valores 118,5 vs. 3,8 ($p<0,001$), 85,3 vs. 2,3 ($p<0,001$), y 80,6 vs. 6,0 ($p<0,001$), respectivamente. Además, los niños infectados por el VIH tuvieron también tasas más altas de candidiasis invasiva (ICM) que los niños no infectados por el VIH, excepto en el último período calendario (32,4 vs. 1,2 ($p<0,001$), 11,6 vs. 0,4 ($p<0,001$), y 4,6 vs. 2,3 ($p=0,387$), respectivamente). Respecto a la tasa global de candidiasis en niños infectados por el VIH (eventos por cada 1.000 niños infectados por el VIH/año) se redujo desde 1997-1999 a 2000-2002 (18,8 vs. 10,6, $p<0,001$) y de 2000-2002 a 2003-2008 (10,06 vs. 05,07, $p=0,060$). Dentro de cada categoría de candidiasis, tanto las tasas de ICM como de non-ICM experimentaron descensos significativos de 1997-1999 al 2003-2008 (15,9 vs. 5,7 ($p<0,001$) y 4,1 vs. 0,3 ($p<0,001$), respectivamente).

Conclusiones: Aunque la tasa de candidiasis sigue siendo mayor que en la población general (de 1997 a 2008), los diagnósticos de candidiasis disminuyeron en los niños infectados por el VIH en toda la era TARGA y han dejado de ser un problema importante de salud en los niños con infección por el VIH.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Rate of candidiasis among HIV-infected children in Spain in the era of highly active antiretroviral therapy (1997–2008)

Alejandro Álvaro-Meca¹, Julia Jensen², Dariela Micheloud^{3,4}, Asunción Díaz⁵, Dolores Gurbindo⁶ and Salvador Resino^{4*}

Abstract

Background: Candidiasis is the most common opportunistic infection seen in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals. The aim of our study was to estimate the candidiasis rate and evaluate its trend in HIV-infected children in Spain during the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) compared to HIV-uninfected children.

Methods: We carried out a retrospective study. Data were obtained from the records of the Minimum Basic Data Set from hospitals in Spain. All HIV-infected children were under 17 years of age, and a group of HIV-uninfected children with hospital admissions matching the study group by gender and age were randomly selected. The follow-up period (1997–2008) was divided into three calendar periods: a) From 1997 to 1999 for early-period HAART; b) from 2000 to 2002 for mid-period HAART; and c) from 2003 to 2008 for late-period HAART.

Results: Among children with hospital admissions, HIV-infected children had much higher values than HIV-uninfected children during each of the three calendar periods for overall candidiasis rates (150.0 versus 6.1 events per 1,000 child hospital admissions/year ($p < 0.001$), 90.3 versus 3.1 ($p < 0.001$), and 79.3 versus 10.7 ($p < 0.001$), respectively) and for non-invasive *Candida* mycosis (ICM) rates (118.5 versus 3.8 ($p < 0.001$), 85.3 versus 2.3 ($p < 0.001$), and 80.6 versus 6.0 ($p < 0.001$), respectively). In addition, HIV-infected children also had higher values of ICM rates than HIV-uninfected children, except during the last calendar period when no significant difference was found (32.4 versus 1.2 ($p < 0.001$), 11.6 versus 0.4 ($p < 0.001$), and 4.6 versus 2.3 ($p = 0.387$), respectively). For all children living with HIV/AIDS, the overall candidiasis rate (events per 1,000 HIV-infected children/year) decreased from 1997–1999 to 2000–2002 (18.8 to 10.6; $p < 0.001$) and from 2000–2002 to 2003–2008 (10.6 to 5.7; $p = 0.060$). Within each category of candidiasis, both non-ICM and ICM rates experienced significant decreases from 1997–1999 to 2003–2008 (15.9 to 5.7 ($p < 0.001$) and 4.1 to 0.3 ($p < 0.001$), respectively).

Conclusions: Although the candidiasis rate still remains higher than in the general population (from 1997 to 2008), candidiasis diagnoses have decreased among HIV-infected children throughout the HAART era, and it has ceased to be a major health problem among children with HIV infection.

Keywords: AIDS, Candidiasis, HAART, Infection, Pediatric, Epidemiology

* Correspondence: sresino@isciii.es

⁴Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Carretera Majadahonda- Pozuelo, Km 2.2, Madrid, Majadahonda 28220, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

Background

In developed countries, the number of human immunodeficiency virus (HIV)-infected children receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) has increased since 1996. During its earliest years, HAART had important limitations such as only a few approved pediatric formulations of protease inhibitor (PI), difficulties with administration and low adherence, as well as issues with unsuitable formulations and inadequate pharmacokinetics [1-3]. The introduction of new drugs and formulations after 1999 [4,5] extended the use of HAART to a larger number of children [6]. And after 2002, new HAART regimens allowed for increased adherence and effectiveness [7].

In the pre-HAART era, opportunistic infections were the primary cause of death in HIV-infected children [8,9]. Current HAART regimens work by achieving maximal viral load suppression and increasing CD4+ T-cell (CD4+) counts [10], and have resulted in a substantial and dramatic decrease in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related opportunistic infections, morbidity, hospitalizations and deaths in HIV-infected children [8,11-15].

Candidiasis is the most common opportunistic infection seen in HIV-infected children, particularly in HIV-infected children with persistently low CD4+ counts [16]. Localized disease caused by *Candida* is characterized by limited tissue invasion in the skin or mucosa. Once the organism penetrates the mucosal surface and widespread hematogenous dissemination occurs, invasive *Candida* mycosis (ICM) ensues [17]. ICM usually occurs in critical situations with advanced stages of immune-suppression [16], and it has proved to be a significant cause of morbidity in HIV-infected patients during the course of hospitalization [17]. However, the impact of HAART has resulted in a decline in the incidence of candidiasis in this population [11,14,18]. *Candida*-specific immunity is one of the earliest to recover in response to HAART, which is consistent with increases in CD4+ counts and the disappearance of clinical signs in response to HAART [19,20].

The aim of our study was to estimate the candidiasis rate and evaluate its trend in HIV-infected children in Spain during the HAART era compared to HIV-uninfected children.

Methods

Study population

We carried out a retrospective study from 1997 to 2008 among all HIV-infected children under 17 years of age with a hospital admission in Spain (Figure 1) [21]. In addition, we selected a control group composed of 4 HIV-uninfected children for each HIV-infected child studied. This control group (selective 'cohort' which

has not been exposed to HIV or HAART) was randomly selected from all HIV-uninfected children under 17 with hospital admissions and matched by gender and age.

Data were obtained from the records of the Minimum Basic Data Set (MBDS) of hospitals in Spain, as we previously described [21]. The MBDS is a database that captures 97.7% of all public hospital admissions and 25% of all private hospital admissions in Spain. We did not have data permitting us to estimate the proportion of HIV-infected children in Spain who received care at a private hospital. However, all HIV-infected children are treated through the public health system in Spain and, thus, would be likely to receive their care at public hospitals. The MBDS system showed no significant variations during the whole study period (1997–2008).

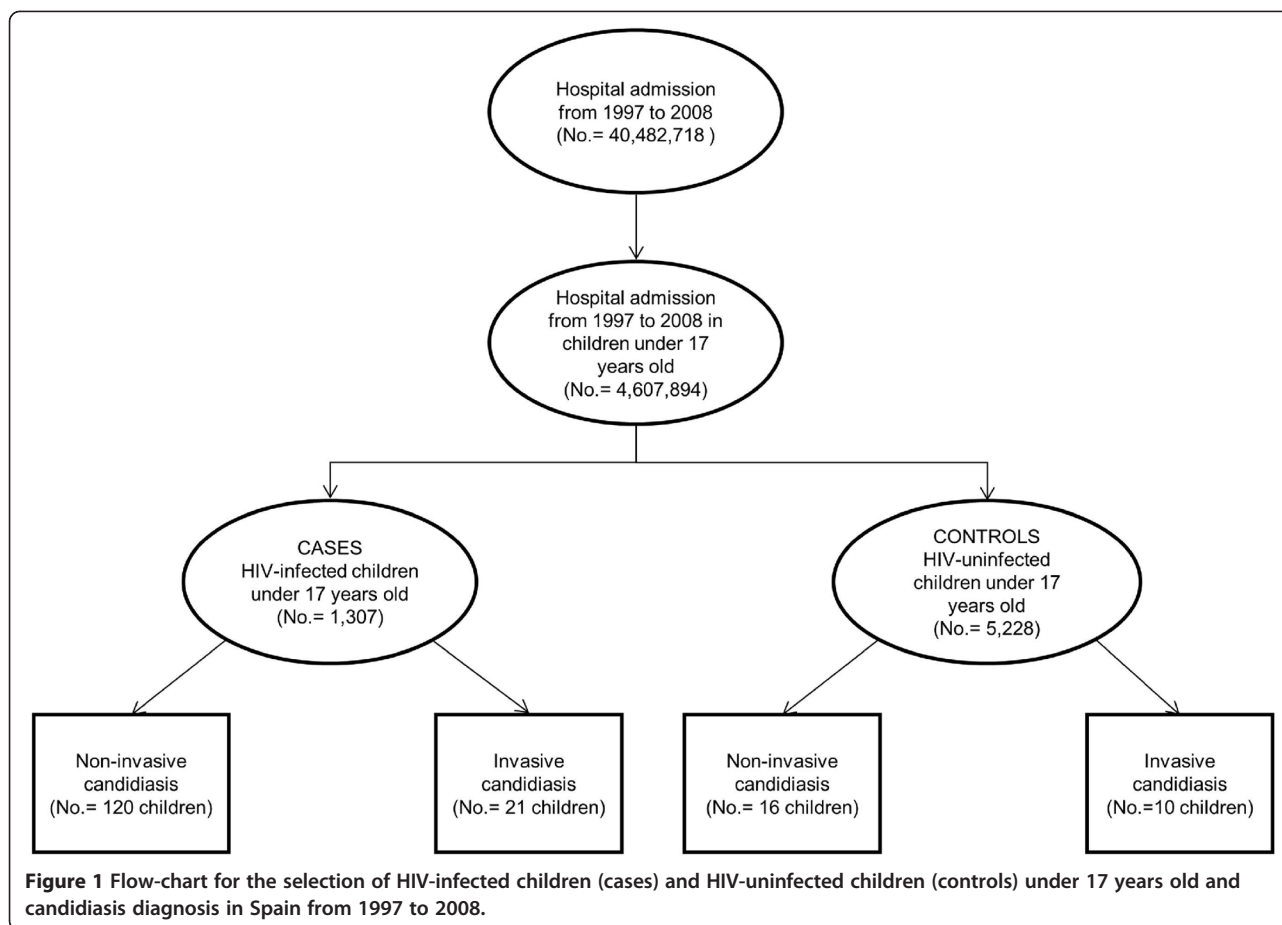
Data were treated with full confidentiality, according to Spanish legislation. Patient identifiers were deleted before the database was provided to the authors in order to keep strict patient confidentiality. It is not possible to identify patients at individual levels either in this paper or in the database. Given the anonymous and mandatory nature of the data, informed consent was neither required nor necessary. The Spanish Ministry of Health evaluated the protocol of our investigation and considered that it met all ethical aspects according to Spanish legislation so provided us with the database. The study was approved by the Research Ethic Committee of the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

The MBDS provides the encrypted patient identification number, sex, date of birth, dates of hospital admission and discharge, medical institutions providing the services, the *International Classification of Diseases, 9th ed, Clinical Modification* (ICD-9-MC) codes of diagnoses and procedures, and outcome at discharge. In this study, HIV infection was assigned to patients who had an ICD-9-CM code of 042 (HIV disease) or V08 (Asymptomatic HIV infection status).

Exposure variables

We analyzed two kinds of exposure variables:

- i.) HIV infection: we analyzed two study groups according to HIV status: HIV-uninfected children and HIV-infected children.
- ii.) HAART, the standard treatment for HIV-infected children: in this study, we divided the follow-up period from 1997 to 2008 into three subperiods or calendar periods, according to the widespread use of HAART in children [21]: a) from 1997 to 1999 (1997–1999) for early-period HAART, b) from 2000 to 2002 (2000–2002) for mid-period HAART, and c) from 2003 to 2008 (2003–2008) for late-period HAART.



Outcome variables

The index episode was defined as the occurrence of a hospital discharge with candidiasis diagnosis via ICD-9 codes:

- i.) Non-ICM: candidiasis of mouth (112.0), candidiasis of vulva and vagina (112.1), candidiasis of other urogenital sites (112.2), candidiasis of skin and nails (112.3), candidal otitis external (112.82), candidal esophagitis (112.84).
- ii.) ICM: candidiasis of lung (112.4), disseminated candidiasis (112.5), candidal endocarditis (112.81), candidal meningitis (112.83), candidal enteritis (112.85), other candidiasis of other specified sites (112.89), candidiasis of unspecified site (112.9), neonatal *Candida* infection (771.7).

Hospitalization was defined as a discharge record in the MBDS, and children who were readmitted with candidiasis in the same hospital and in the same calendar year were counted as new diagnoses of candidiasis.

Estimation of the number of children living with HIV/AIDS in Spain from 1997 to 2008

The estimation of the number of children living with HIV/AIDS in Spain was made from two official registries of HIV-infected children (see Additional file 1), as previously described [21]:

- i. The number of HIV-infected children in the Madrid cohort, which was supplied by the Madrid Cohort of HIV Children (The Madrid HIV Paediatric Infection Collaborative Study Group).
- ii. The number of HIV-infected children with a diagnosis of AIDS in Spain (AIDS-S), which was supplied by the Spanish National AIDS Register (National Centre for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III).

Statistical analysis

We calculated the rate or the number of events per 1,000 children-year, for overall and specific candidiasis diagnosis, according to each calendar period. The numerator was

the number of children and the number of candidiasis diagnoses among HIV-infected children within each period (whole follow-up or calendar period). The denominator was different according to the type of rate calculated: a) for the events per 1,000 children with hospital admission-year, we used number of HIV-uninfected children or HIV-infected children with a hospital discharge within the follow-up period (CMBD data); b) For the events per 1,000 HIV-infected children-year, we used the number of children living with HIV/AIDS in Spain from 1997 to 2008 (see Additional file 1).

Candidiasis rates were compared using Poisson regression. Statistical analysis was performed using the R version 2.15.0 statistical package (GNU General Public License; <http://www.r-project.org/>). All tests were two-tailed with p-values <0.05 considered significant.

Results

Study population

Figure 1 shows the number of HIV-infected children and HIV-uninfected children included in this study. We included 1307 HIV-infected children with at least one hospitalization episode. Of all these, 141 children had 149 candidiasis diagnoses, including 120 children with 128 non-ICM diagnoses and 21 children with ICM diagnoses. In addition, we included a control group of 5228 randomly selected HIV-uninfected children with hospital admissions matched by gender and age. Within the control group, 26 children had candidiasis diagnoses, including 16 children with non-ICM diagnoses and 10 children with ICM diagnoses.

Table 1 shows the epidemiological and clinical characteristics of children with candidiasis diagnoses among the cases (HIV-infected children) and controls (HIV-uninfected children) included in this study. When we analyzed within cases and controls, HIV-uninfected children with ICM diagnoses were older ($p = 0.008$), while HIV-infected children with ICM diagnoses had longer hospital stays ($p = 0.049$) than children with non-ICM diagnoses. Next, we performed the analysis among diagnostics groups (All

candidiasis, non-ICM, and ICM). Overall, the percentage of males was similar among groups, but HIV-infected children were older ($p = 0.016$) and had longer hospital stays ($p = 0.006$) than HIV-uninfected children. These trends were maintained within non-ICM group. However, HIV-infected children with ICM diagnosis had higher values of percentage of males ($p = 0.041$) and length of stay ($p < 0.001$), but they had the lowest values of age ($p < 0.001$).

Candidiasis rates among children with hospital admissions

Among children with hospital admissions, HIV-infected children had a higher overall rate of candidiasis (events per 1,000 children with hospital admission/year) than HIV-uninfected children (107.0 versus 4.9; $p < 0.001$) (Table 2). By type of candidiasis diagnosis, HIV-infected children had higher rates of both non-ICM and ICM diagnoses than HIV-uninfected children (91.8 versus 3.1 ($p < 0.001$) and 16.1 versus 1.9 ($p < 0.001$), respectively) (Table 2). HIV-infected children also had higher rates of non-ICM than ICM diagnoses ($p < 0.001$) (Table 2). The most frequent diagnosis in both groups of children (HIV-uninfected and HIV-infected children) was candidiasis of mouth.

When we divide the follow-up period into three separate calendar periods, we find that HIV-infected children had much higher values than HIV-uninfected children for overall candidiasis rates during each of the three periods (150.0 versus 6.1 ($p < 0.001$), 90.3 versus 3.1 ($p < 0.001$), and 79.3 versus 10.7 ($p < 0.001$), respectively) as well as for non-ICM rates (118.5 versus 3.8 ($p < 0.001$), 85.3 versus 2.3 ($p < 0.001$), and 80.6 versus 6.0 ($p < 0.001$), respectively) (Table 3). HIV-infected children had higher values of ICM rates than HIV-uninfected children, however during the last calendar period no significant difference was found (32.4 versus 1.2 ($p < 0.001$), 11.6 versus 0.4 ($p < 0.001$), and (4.6 versus 2.3 ($p = 0.387$), respectively) (Table 3). Of particular importance, the rates of overall candidiasis, non-ICM, and ICM all decreased from 1997–1999 to 2003–2008, however the

Table 1 Epidemiological and clinical characteristics of HIV-infected and HIV-uninfected children with candidiasis diagnoses from 1997 to 2008

	HIV-uninfected children				HIV-infected children				(b) p-value	(c) p-value	(d) p-value
	All candidiasis	Non-ICM	ICM	(a) p-value	All candidiasis	Non-ICM	ICM	(a) p-value			
N	26	16	10		141	120	21				
Males #	10 (38.5)	8 (50.0)	2 (20.0)	0.264	70 (49.6)	56 (46.7)	14 (66.7)	0.145	0.403	1	0.041
Age (years) *	0.5 (0; 8.7)	0 (0; 3.2)	9 (1.5; 11.0)	0.008	7 (1; 11)	7 (1; 11)	4 (2; 11)	0.921	0.016	<0.001	<0.001
Length of stay (days) *	6.5 (3.2; 10.5)	5.5 (3.0; 7.5)	8.5 (7.0; 22.0)	0.125	13 (7; 22)	12 (7; 22)	18 (9; 42)	0.049	0.006	<0.001	<0.001

Values expressed as: (#) Absolute number (percentage); (*) Median (percentile 25; percentile 75).

Abbreviations: ICM, invasive candidiasis mycosis; HIV, Human immunodeficiency virus.

Significance level (p-values): (a), Non-ICM vs. ICM within a group; (b), all candidiasis between groups, (c), Non-ICM between groups, (d), ICM between groups. Statistically significant differences are shown in bold.

Table 2 Summary of the number and rates of children with candidiasis per 1,000 children with hospital admission/year (bold font) and specific candidiasis diagnoses per 1,000 children with hospital admission/year (non-bold font) in HIV-infected children and HIV-uninfected children in Spain from 1997 to 2008

Description	ICD-9 codex	HIV-uninfected children		HIV-infected children	
		No.	Rate (95% CI)	No.	Rate (95% CI)
All candidiasis	112.XX	26	5.0 (3.1; 6.9)	141	107.0 (90.1; 125.7) (*)
Non-invasive Candida mycosis (Non-ICM)		16	3.1 (1.6; 4.6)	120	91.8 (75.4; 108.3) (*, †)
Candidiasis of mouth	112.0	13	2.5 (1.1; 3.8)	104	79.6 (64.6; 94.7) (*)
Candidiasis of vulva and vagina	112.1	0	-	2	1.5 (0; 3.6)
Candidiasis of other urogenital sites	112.2	0	-	4	3.1 (0.1; 6.1)
Candidiasis of skin and nails	112.3	3	0.6 (0; 1.2)	5	3.8 (0.5; 7.2) (*)
Candidal otitis external	112.82	0	-	1	0.7 (0; 2.3)
Candidal esophagitis	112.84	0	-	12	9.2 (4.0; 14.4)
Invasive Candida mycosis (ICM)		10	1.9 (0.7; 3.1)	21	16.1 (9.2; 23.0) (*)
Disseminated candidiasis	112.5	1	0.2 (0; 0.6)	3	2.3 (0; 4.9) (*)
Candidal enteritis	112.85	0	-	5	3.8 (0.5; 7.2)
Other candidiasis of other specified sites	112.89	6	1.1 (0.2; 2.1)	7	5.3 (1.4; 9.3) (*)
Candidiasis of unspecified site	112.9	1	0.2 (0; 0.6)	4	3.1 (0.1; 6.1) (*)
Neonatal candida infection	771.7	2	0.4 (0; 0.9)	2	1.5 (0; 3.6)

Abbreviations: ICM, invasive candidiasis mycosis; HIV, Human immunodeficiency virus; ICD-9, data are coded according to the International Classification of Diseases (9th revision, Clinical Modification [ICD-9-MC]); Rate, events per 1,000 children with hospital admission/year; 95% CI, 95% of confidence interval.

(†): Significant differences between groups of study within a candidiasis diagnosis category ($p < 0.001$).

(*): Significant differences between Non-ICM and ICM categories within a study group ($p < 0.001$).

differences were only significant for HIV-infected children with ICM diagnoses ($p = 0.032$).

Candidiasis rates among all children living with HIV/AIDS

During the follow-up period taken as a whole, the overall rate of candidiasis in all HIV-infected children in Spain

(events per 1,000 HIV-infected children/year) was 11.3 (95% of confidence interval (95% CI): 9.5; 13.1), the non-ICM rate was 9.7 (95% CI: 8.1; 11.4) and the ICM rate was 1.6 (95% CI: 0.9; 2.3).

When we divide the follow-up period into the three calendar periods, the overall candidiasis rate decreased from

Table 3 Summary of the number and rates of children with candidiasis per 1,000 children with hospital admission/year in HIV-infected children and HIV-uninfected children by calendar periods

Description	1997-1999		2000-2002		2003-2008	
	No.	Rate (95% CI)	No.	Rate (95% CI)	No.	Rate (95% CI)
All candidiasis						
HIV-uninfected children	8	6.1 (1.9; 10.3)	4	3.1 (0.1; 6.1)	14	10.7 (5.1; 16.3)
HIV-infected children	64	150.0 (106.4; 175.5)	41	90.3 (62.7; 117.9)	36	79.3 (53.4; 105.2)
p-value		<0.001		<0.001		<0.001
Non-invasive Candida mycosis (Non-ICM)						
HIV-uninfected children	5	3.8 (0.5; 7.1)	3	2.3 (0; 4.8)	8	6.0 (1.8; 10.2)
HIV-infected children	50	118.5 (85.6; 151.3)	36	85.3 (57.4; 113.2)	34	80.6 (53.5; 107.6)
p-value		<0.001		<0.001		<0.001
Invasive Candida mycosis (ICM)						
HIV-uninfected children	3	1.2 (0; 2.5)	1	0.4 (0; 1.1)	6	2.3 (0.5; 4.2)
HIV-infected children	14	32.4 (15.4; 49.4)	5	11.6 (1.4; 21.7)	2	4.6 (0; 11.1)
p-value		<0.001		<0.001		0.387

Abbreviations: ICM, invasive candidiasis mycosis; HIV, Human immunodeficiency virus; Rate, events per 1,000 children with hospital admission/year; 95% CI, 95% of confidence interval.

Statistically significant differences are shown in bold.

1997–1999 to 2000–2002 (18.8 to 11.5; $p < 0.001$) and from 2000–2002 to 2003–2008 (11.5 to 6.1; $p = 0.060$) (Figure 2). Within each category of candidiasis, both non-ICM and ICM rates had significant decreases from 1997–1999 to 2003–2008 (14.7 to 5.6 ($p < 0.001$) and 4.1 to 0.3 ($p < 0.001$), respectively) (Figure 2). Finally, when we compared the two categories of candidiasis diagnoses, the non-ICM rates were higher than ICM rates throughout the whole follow-up and within each calendar period (Figure 2; $p < 0.001$).

Discussion

Other than for oral candidiasis, there is a scarcity of literature on the rate of candidiasis (invasive or non-invasive) among HIV-infected children. This report is a retrospective study on an important part of follow-up of HIV-infected children in Spain. In our study, HIV-infected children were at increased risk of developing candidiasis (ICM and non-ICM) compared to the general population, but these rates, as with all opportunistic infections, declined with the widespread use of HAART. In addition, ICM was more infrequent than non-ICM among children

of the general population as well as among children with HIV infection.

Poor cell-mediated immunity in HIV-infected children often results in opportunistic infections, especially in advanced stages of HIV infection [11]. The candida species is the most common cause of fungal infection among HIV-infected children [16]. However, HAART-derived immune reconstitution is an important protective factor against candidiasis infection [19,20]. The recovery of cellular immunity with HAART may partially reverse susceptibility to opportunistic infections when it achieves sustained undetectable levels of HIV-RNA and CD4+ levels above 500 cells/mm³ over a long period of time [9,11]. A high incidence of candidiasis diagnosis might be due to the lack of complete immune reconstitution and persistent CD4+ lymphopenia due to therapy failure [10]. The capacity of CD4+ recovery during long-term HAART in HIV-infected children with CD4+ levels below 5% is lower than in children with CD4+ levels from 5–15%, and restoration of the CD4+ cell percentage to a normal level is not necessarily achieved during long-term HAART [10]. Thus, continued surveillance of Candida infections may be important in order to assess the long-term effect of

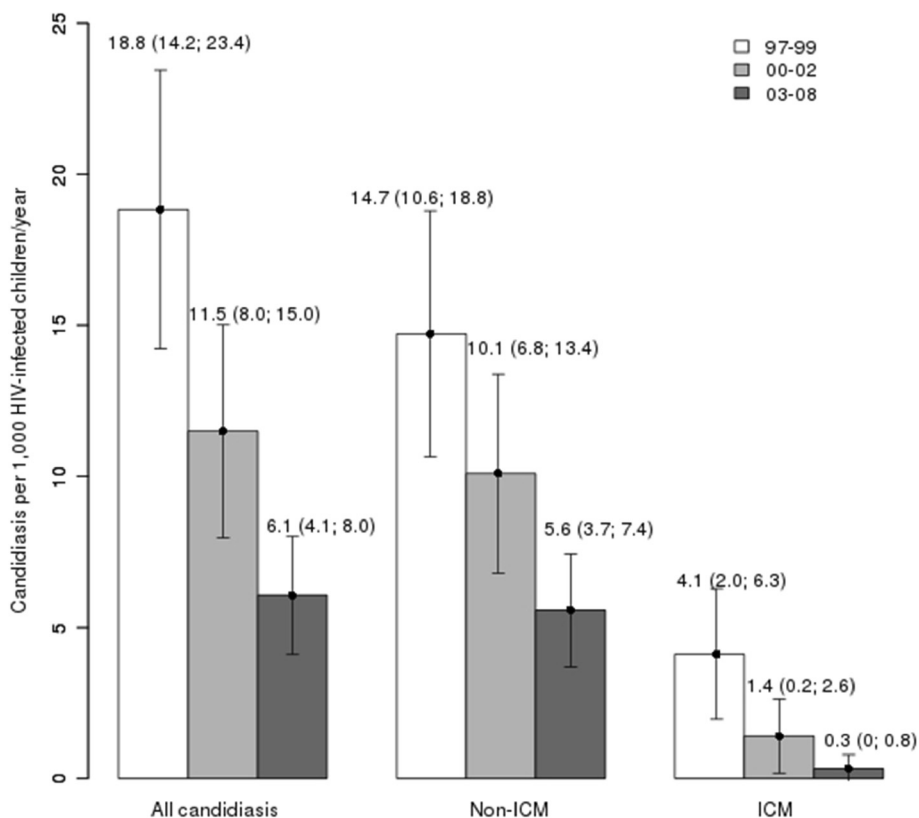


Figure 2 Summary of the epidemiologic trend of candidiasis (events per 1,000 HIV-infected children/year) among HIV-infected children in Spain by calendar periods.

HAART on the occurrence of opportunistic infections in children.

Most candidiasis diagnoses were non-ICM and the rate of non-ICM diagnoses was higher in HIV-infected children than in HIV-uninfected children when children with hospital admissions were compared. However, these data should be interpreted with caution because they refer to primary and secondary diagnoses among children with hospital admissions. Since it is very rare for an HIV-uninfected child to be admitted to a hospital because of non-ICM such as oral candidiasis, the rate of non-ICM in HIV-uninfected children may be underestimated, as the database comes from hospital admissions only. Additionally, the rate of non-ICM children with hospital admissions decreased during follow-up, but no significant values were found. However, when we analyzed the data by children living with HIV/AIDS, the non-ICM rate decreased significantly in the last calendar period (2003–2008), reaching values similar to those of other pediatric populations infected with HIV [11,18,22]. This may be due to the extensive use of HAART and improved immunosurveillance, which is an important protective factor against candidiasis [19,20]. In addition, advances in HIV treatment, earlier diagnosis of infection status in exposed infants, and quantitative monitoring of virology and immunologic parameters may also have contributed to decreases in candidiasis rates. Moreover, the earlier HIV treatment starts over time, as per PENTA guidelines [23], the more non-ICM will be prevented.

Most ICM in children occur in the hospital setting, and this type of candidiasis is generally seen in severely immunocompromised persons such as cancer, transplant and AIDS patients, as well as nontrauma emergency surgery and critical ICU patients [24]. ICM is a leading cause of nosocomial mycosis with a high associated mortality [17]. In our study, HIV-infected children with ICM diagnoses had longer hospital stays than children with non-ICM diagnoses, indicating that ICM diagnoses would appear in children with more serious clinical events and suppressed immune systems [24]. Moreover, our data show that HIV-infected children were at increased risk of developing ICM, although the ICM rate decreased during the follow-up. Thus, ICM rate in the last calendar period (2003–2008) was not higher in HIV-infected children than in the general population according to our study and other reports published [17,25,26]. Therefore, it is not as important of a health problem among HIV-infected children in the last years of the HAART era.

This study had several limitations that may impact our findings. This work was a retrospective study and we had no access to patient clinical data (antiretroviral treatment regimen, duration of HAART, CD4+ count, HIV viral load, CDC stage) that might have affected our results. MBDS data are anonymous and it is impossible to identify

whether a patient has been hospitalized at different hospitals within the same calendar year. This may have caused a slight overestimation of our results because we may have calculated disease exacerbations or remissions as new participants. We cannot know the total number of HIV-infected children in Spain at present, because there is no national coverage data of HIV diagnoses of children in Spain. We used an estimation of the number of HIV-infected children in Spain, which was calculated from two reliable databases (Spanish National AIDS Register and Madrid Cohort HIV Children).

Conclusions

Although the candidiasis rate still remains higher than in the general population (from 1997 to 2008), candidiasis diagnoses decreased among HIV-infected children throughout the HAART era and it has ceased to be a major health problem among children with HIV infection in Spain.

Additional file

Additional file 1: Estimation of the number of children living with HIV/AIDS in Spain from 1997 to 2008.

Abbreviations

HIV: Human immunodeficiency virus; HAART: Highly active antiretroviral therapy; ICM: Invasive candida mycosis; non-ICM: Non-invasive candida mycosis; CD4+: CD4+ T-cell; MBDS: Minimum basic data set; ICD-9-MC: International classification of diseases, 9th ed, clinical modification; AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome.

Competing interests

The authors do not have any commercial or other association that might pose a conflict of interest.

Authors' contributions

Conception and design: AAM, SR. *Analysis and interpretation of data:* AAM, SR, DM, JJ. *Drafting of the manuscript:* SR, DM, JJ. *Critical revision of the manuscript:* AD, DG. *Final approval of the version:* SR. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Additional Contributions: We wish to thank: a) The Madrid HIV Paediatric Infection Collaborative Study Group (Santiago Jiménez de Ory, Dr. Jose Tomas Ramos, Dra. M^a Ángeles Muñoz-Fernandez) for records of HIV-infected children in Madrid cohort; b) The Spanish National AIDS Register (National Centre for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain) for the number of HIV-infected children with an AIDS diagnosis; c) Subdirección General del Instituto de Información Sanitaria (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) for providing the information on which this study is based.

Financial support: This work has been supported by grants from Instituto de Salud Carlos III (Ref. PI08/0738 and PI11/00245 to SR and PI12/00019 to AAM).

Author details

¹Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain. ²Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Cristina, Madrid, Parla, Spain. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Carretera Majadahonda- Pozuelo, Km 2.2, Madrid, Majadahonda 28220, Spain. ⁵Centro Nacional de

Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁶Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Received: 10 October 2012 Accepted: 28 February 2013
Published: 4 March 2013

References

1. CDCP: Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998, **47**:1–43.
2. Mueller BU, Sleasman J, Nelson RP Jr, Smith S, Deutsch PJ, Ju W, Steinberg SM, Balis FM, Jarosinski PF, Brouwers P, et al: A phase I/II study of the protease inhibitor indinavir in children with HIV infection. *Pediatrics* 1998, **102**(1):e8.
3. Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B: Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS* 1997, **11**:F107–111.
4. Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K, Dankner W, Nielsen K, Gersten M, Kerr B, Hendricks A, Boczany B, Rosenberg M, et al: Treatment of human immunodeficiency virus 1-infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis* 1999, **28**(5):1109–1118.
5. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC, Manion D, Ruiz N, Gersten M, Becker M, et al: Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med* 1999, **341**(25):1874–1881.
6. Resino S, Bellón J, Resino R, Navarro M, Ramos J, Mellado M, de Jose M, Muñoz-Fernández MA: Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effectiveness on the survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2004, **38**:1605–1612.
7. Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR, Perez-Molina JA: [Longitudinal study on adherence, treatment satisfaction, and effectiveness of once-daily versus twice-daily antiretroviral therapy in a Spanish cohort of HIV-infected patients (CUVA study)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008, **26**(3):127–134.
8. Guillen S, Garcia San Miguel L, Resino S, Bellon JM, Gonzalez I, Jimenez de Ory S, Munoz-Fernandez MA, Navarro ML, Gurbindo MD, De Jose MI, et al: Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990–2006). *HIV Med* 2010, **11**(4):245–252.
9. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, Van Dyke RB: Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, **53**(1):86–94.
10. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gurbindo Gutierrez D, Leon JA, Ramos JT, Ciria L, de Jose I, Mellado J, Munoz-Fernandez A: Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis* 2006, **42**(6):862–869.
11. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Dankner WM, Chernoff MC, Nachman SA, Seage GR 3rd: Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006, **296**(3):292–300.
12. Resino S, Resino R, Maria Bellon J, Micheloud D, Gutierrez MD, de Jose MI, Ramos JT, Fontelos PM, Ciria L, Munoz-Fernandez MA: Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis* 2006, **43**(2):243–252.
13. Gibb DM, Duong T, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams G, Novelli V, Butler K, Riordan A, Farrelly L, Masters J, et al: Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003, **327**(7422):1019.
14. Kourtis AP, Bansil P, Posner SF, Johnson C, Jamieson DJ: 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**(2):e236–243.
15. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, Pezzotti P: 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**(2):190–197.
16. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, Havens P, Nesheim S, Read JS, Serchuck L, et al: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the national institutes of health, the HIV medicine association of the infectious diseases society of america, the pediatric infectious diseases society, and the american academy of pediatrics. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control and Prevention* 2009, **58**(RR-11):1–166.
17. Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007, **20**(1):133–163.
18. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, Palumbo P, Koenig LJ, Bulterys M: Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-reconstituted children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986–2004. *Pediatrics* 2007, **120**(1):100–109.
19. Weinberg A, Dickover R, Britto P, Hu C, Patterson-Bartlett J, Kraimer J, Gutzman H, Shearer WT, Rathore M, McKinney R: Continuous improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, **22**(17):2267–2277.
20. Weinberg A, Pahwa S, Oyomopito R, Carey VJ, Zimmer B, Mofenson L, Kovacs A, Burchett SK: Antimicrobial-specific cell-mediated immune reconstitution in children with advanced human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, **39**(1):107–114.
21. Alvarez-Meca A, Micheloud D, Jensen J, Diaz A, Garcia-Alvarez M, Resino S: Epidemiologic trends of cancer diagnoses among HIV-infected children in Spain from 1997 to 2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011, **30**(9):764–768.
22. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Gattinara GC, Esposito S, Viganò A, Giaquinto C, Rosso R, et al: Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *AIDS* 2007, **21**(12):1607–1615.
23. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM: PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 2004, **5**(Suppl 2):61–86.
24. Hacimustafaoglu M, Celebi S: Candida infections in non-neutropenic children after the neonatal period. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, **9**(10):923–940.
25. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, Baughman WS, Reingold AL, Rothrock GA, Pfaller MA, et al: The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999, **29**(5):1164–1170.
26. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, Saiman L: Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009, **28**(9):806–809.

doi:10.1186/1471-2334-13-115

Cite this article as: Álvarez-Meca et al.: Rate of candidiasis among HIV-infected children in Spain in the era of highly active antiretroviral therapy (1997–2008). *BMC Infectious Diseases* 2013 **13**:115.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



5. *DISCUSIÓN*

5.1. TENDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS DIAGNÓSTICOS DE CÁNCER EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA DESDE 1997 A 2008.

La introducción de la TARGA ha tenido un fuerte impacto en la incidencia de cáncer en personas infectadas por el VIH [249-252]. Con el uso de la TARGA, los tumores malignos se han convertido en una causa frecuente de hospitalización y muerte en pacientes infectados por el VIH [247, 248]. La disminución en la prevalencia de la inmunodeficiencia grave ha producido una reducción rápida de la mortalidad y de los tumores malignos asociados a SIDA (ADM), tales como el sarcoma de Kaposi, el LNH, y el carcinoma cervical invasivo [286]. Sin embargo, el aumento de la supervivencia se ha visto acompañado de una mayor probabilidad de desarrollar tumores malignos no definitorios de SIDA (non-ADM) en adultos infectados por el VIH [249-255, 286].

El número de niños infectados por el VIH que reciben TARGA se ha incrementado desde 1996 y ha dado lugar a una disminución sustancial de la tasa de SIDA y de la mortalidad en estos pacientes [113, 116, 187, 245]. Por otra parte, el aumento de la esperanza de vida se ha asociado a un cambio en el riesgo de desarrollar tumores ADM [256]. En esta memoria se encontró que los niños por el VIH tenían una tasa global de diagnóstico de cáncer cerca de 8 veces mayor que los niños no infectados por el VIH en el periodo que va desde 1997 hasta 2008. El TARGA fue eficaz para reducir el número de casos de ADM (alrededor de 9 veces menor en 2003-2008). Sin embargo, la tasa de diagnóstico de non-ADM aumentó cuando el uso de TARGA se extendió a un mayor número de niños en España (alrededor de 15 veces mayor en 2003-2008). Esto ocasionó que la tasa global de diagnósticos de cáncer (ADM y non-ADM) no disminuyera en los últimos dos períodos calendario de la era TARGA (2000-2002 y 2003-2008). Por otro lado, como se describe en otros artículos [287], la incidencia de cáncer es mayor en los niños infectados por el VIH que en la población general.

La tasa de ADM fue 50 veces mayor en los niños infectados por el VIH que en el grupo de niños VIH seronegativos. Sin embargo, se observó una disminución global en los diagnósticos de ADM, específicamente LNH. Los pacientes infectados por el VIH tienen riesgo aumentado desarrollar LNH en comparación con la población general [288], incluso en la era TARGA, datos congruentes con los publicados por Simard en 2010 [251]. El LNH puede ser causado por la falta de control inmune sobre una

infección viral oncogénica latente [289], siendo el riesgo de LNH mayor cuanto mayor es el grado de inmunosupresión y más alta la CV [290-293]. Por otro lado, en trabajos publicados recientemente, la incidencia de LNH ha disminuido sustancialmente en adultos infectados por el VIH en TARGA, lo que indica que el inicio oportuno del tratamiento antirretroviral es clave para la prevención del LNH [293, 294]. Las tasas de cáncer son también más altas en los niños que están muy inmunodeprimidos y en los que reciben durante poco tiempo TARGA [295]. A pesar de encontrar una disminución global en los diagnósticos de ADM, el número de niños infectados por el VIH con un diagnóstico de LNH sigue siendo elevado en el último período estudiado (2003-2008). Esto podría deberse al hecho de que la disminución en la incidencia de LNH puede estar relacionado con la reconstitución inmunológica ya que no todos los pacientes tratados con TARGA logran restaurar a la normalidad el recuento de linfocitos T-CD4⁺ [296]. La capacidad de recuperación de los niveles de linfocitos T-CD4⁺ durante la TARGA en niños con VIH es más lenta cuando los valores de linfocitos T-CD4⁺ son <5% al inicio del TAR, en comparación con los niños con niveles de linfocitos T-CD4⁺ entre el 5%-15%, y la restauración del porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ hasta un nivel normal durante la TARGA puede no lograrse en algunos pacientes [268].

Otros autores han demostrado que los diagnósticos de non-ADM son 2-3 veces más frecuentes en personas infectadas por el VIH durante la era TARGA que en la población general [253, 254]. Nosotros también hemos observado un importante aumento de los diagnósticos de non-ADM en el último periodo 2003-2008, especialmente para los linfomas, tumores óseos malignos y neoplasias del cartílago articular. Dentro de los linfomas, el linfoma de Hodgkin fue el diagnosticado más frecuentemente (alrededor de 60 veces mayor en el grupo de niños infectados por el VIH que en el grupo de niños VIH negativos). Además, los diagnósticos de tumores relacionados con los tejidos linfoides (códigos 201, 202 y 204) representaron el 72% (13/18) de todas las non-ADM en el periodo 2000-2002, y se redujeron al 56% (30/53) entre los años 2003 a 2008.

Los factores de riesgo tradicionales de cáncer pueden jugar un papel importante en el aumento del riesgo de non-ADM también en personas infectadas por el VIH [297], pero no explican completamente el aumento de este tipo de tumores. Factores potenciales que podrían explicar estas altas tasas de non-ADM, podrían ser la mayor supervivencia de los niños con TARGA, la recuperación solo parcial del sistema inmune, la alta

incidencia de coinfección con el virus de Epstein-Barr y la oncogenicidad potencial a largo plazo causados por la infección por el VIH o el uso prolongado AR [289, 297-300]. Desafortunadamente nosotros no contamos con las cifras de linfocitos T-CD4⁺ para determinar el grado de reconstitución inmune y valorar adecuadamente esta hipótesis. Otro dato importante del que carecemos es el efecto la duración de la TARGA y de los tipos específicos de antirretrovirales sobre el riesgo de cáncer.

En la población Europea, los tumores óseos malignos tienen un incidencia de alrededor de 5 a 10 casos por millón de habitantes en la población pediátrica general, con una incidencia máxima entre los 13 y 18 años de edad [287, 299, 300]. En nuestro estudio, encontramos que la incidencia de tumores óseos malignos y neoplasias de cartílago articular (código 170) son alrededor de 7 veces mayores en niños infectados por el VIH que en niños VIH seronegativos, y todos estos tumores fueron diagnosticados en el último período calendario (2003-2008). No sabemos explicación para esta situación. La etiología exacta de los tumores óseos malignos y las neoplasias del cartílago articular es desconocida, pero se asocia con mutaciones genéticas al azar o cambios en los osteoblastos. Los únicos factores de riesgo ambientales conocidos son la exposición a radiación o agentes alquilantes, tales como los utilizados para el tratamiento de otros tipos de tumores [299].

5.2. REDUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR MICOBACTERIAS EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008).

La TARGA al producir reconstitución del sistema inmune reduce el riesgo de infecciones oportunistas [114]. La incidencia de enfermedad por micobacterias es más elevada en personas infectadas por el VIH que en la población general [301, 302].

España tiene la segunda incidencia más alta de SIDA y tuberculosis de Europa occidental, y un alto índice de coinfección por el VIH y la tuberculosis [304-306].

En esta memoria, los niños infectados por el VIH tuvieron una tasa de diagnósticos de enfermedad por micobacterias (TB y NTM) cerca de 16 veces mayor que los niños VIH negativos en todo el periodo de seguimiento (1997-2008). A pesar de que la incidencia de los diagnósticos de micobacterias se redujo de forma importante en los niños infectados por el VIH (alrededor de 3 veces menor en el último periodo de calendario);

permanece siendo mayor en los niños infectados por el VIH que en la población pediátrica general [301, 302]. Es importante hacer notar que los diagnósticos de NTM fueron alrededor del 50% de todos los diagnósticos de infecciones por micobacterias en los niños infectados por el VIH en España en el periodo que va desde 1997 hasta 2008.

La enfermedad diseminada por NTM se asocia principalmente con el SIDA y otras formas de inmunosupresión grave [307]. En pacientes infectados por el VIH, el diagnóstico de NTM es más frecuente que en la población general, pero la TARGA ha modificado también la incidencia de NTM en pacientes infectados por VIH [114, 307]. En nuestro estudio, la tasa de diagnósticos de NTM fue 11 veces mayor en niños infectados por el VIH que en los niños VIH negativos. Sin embargo, la tasa de diagnósticos de enfermedad por NTM no disminuyó en el período 2000-2002, aunque tuvo una disminución significativa en el último período 2003-2008, cuando el uso de TARGA se extendió a un mayor número de niños infectados por el VIH.

Por otra parte, los diagnósticos de enfermedad pulmonar por NTM y TB disminuyeron después del año 2000 sin diferencias significativas entre ambas. Sin embargo, los diagnósticos de NTM de origen no pulmonar aumentaron en el período 2000-2002. Esta tendencia ascendente de los diagnósticos de NTM podría deberse a un mayor interés por el diagnóstico de NTM, a las mejores técnicas de diagnóstico, y un aumento de las nuevas especies de micobacterias reconocida oficialmente en los últimos años [308]. También podría ser debido a la falta de una reconstitución inmune completa de un pequeño porcentaje de nuestros niños VIH+ como se describe en otros artículos [268].

La edad es uno de los factores más importantes para el desarrollo de la enfermedad en la infección por micobacterias [309]. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los niños infectados con tuberculosis tienen una media de edad menor que los niños infectados por NTM [114, 310]. En nuestro caso, la mediana de edad, en cada período calendario, fue también menor en los niños con diagnóstico de tuberculosis que en los niños con diagnóstico de NTM. Por otra parte, también el estado nutricional, la vacunación, y el estado inmunológico son determinantes de riesgo del desarrollo de TB en niños [309]. Los niños tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad activa que los adultos, debido a la inmadurez de su sistema inmune y este riesgo es mayor en los niños menores de 2 años de edad [309, 311]. En nuestro estudio, la mediana de edad en

niños infectados por el VIH aumentó desde 1997 hasta 2008 en cada categoría de enfermedad por micobacterias (TB o NTM) y en todos los diagnósticos de enfermedad por micobacterias. Este aumento en la media de edad podría ser debido a una mayor supervivencia de los niños infectados por el VIH en la era TARGA [245].

Los pacientes infectados por el VIH tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, en comparación con la población general, incluso en la era TARGA [312]. Además, los niños tienen particularmente una alta morbilidad y mortalidad por tuberculosis [313]. Nuestros resultados muestran que los niños con VIH tuvieron una tasa de diagnósticos de tuberculosis alrededor de 8 veces mayor que el grupo control de niños VIH negativo, pero hubo una disminución de la tasa de diagnósticos de tuberculosis durante el último período de calendario (2003-2008) tanto para la tuberculosis pulmonar como para la no pulmonar. Esto podría ser debido a la amplia utilización de la TARGA en el último período calendario, ya que el inicio oportuno del tratamiento es esencial para la prevención de la tuberculosis [262].

La tasa de infección por micobacterias y la de mortalidad son más altas en los niños infectados por el VIH que están gravemente inmunodeprimidos y al inicio del TARGA y puede dar lugar a un síndrome de reconstitución inmune por micobacterias [262, 267, 313]. La pobre inmunidad mediada por células en los niños infectados por el VIH a menudo resulta en una infección diseminada por micobacterias, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad. La recuperación de la inmunidad celular con la TARGA puede revertir parcialmente la susceptibilidad a la tuberculosis [311].

La disminución en los diagnósticos de tuberculosis observada en nuestro estudio puede ser debido a la reconstitución inmune producida por la TARGA. Este objetivo se logra al mantener niveles indetectables CV y niveles de linfocitos T-CD4⁺ por encima de 500 células/ml durante un largo período de tiempo [314]. Sin embargo, no todos los niños en TARGA logran una recuperación total de linfocitos T-CD4⁺ ya que los niños con linfocitos T-CD4⁺ <5% al iniciar el tratamiento, tienen una recuperación más lenta que los niños con linfocitos T-CD4⁺ entre el 5-15%, y la restauración de los linfocitos T-CD4⁺ a un nivel normal puede no conseguirse [245]. Este hecho podría justificar la mayor tasa de diagnóstico de tuberculosis en niños con infección por el VIH que en la población general.

Además, el riesgo de infección TB depende de la probabilidad, duración y proximidad de la exposición a un caso infeccioso, la contagiosidad de la fuente (que suele ser un adulto), los factores sociales, y la prevalencia de tuberculosis en la comunidad [311]. Por tanto, la alta incidencia TB en los niños con infección por el VIH en España también puede ser debido a la vulnerabilidad social de estos niños que aumenta el riesgo de infección por tuberculosis, ya que conviven en familias infectadas con el VIH, con mayor riesgo de hacinamiento y marginación social [258, 315].

5.3. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD.

La neumonía es un problema importante de salud pública y una de las principales causas de muerte en los niños, que tiene un gran impacto en la asignación de recursos en los servicios de salud [316]. La neumonía también es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados por el VIH en la era TARGA [267], sobre todo en niños con recuentos de linfocitos T-CD4⁺ persistentemente bajos [114]. La neumonía definitoria de SIDA (ADP), que ocurre en etapas avanzadas de la inmunosupresión, y la neumonía no definitoria de SIDA (non-ADP), o neumonía adquirida en la comunidad, son unas de las principales causas de muerte y hospitalización en niños infectados por el VIH [272].

En nuestro estudio, los niños infectados por el VIH tuvieron una tasa global de neumonía (ADP y non-ADP) 4-veces más alta que los niños VIH seronegativos, pero la tasa de neumonía en los niños infectados por el VIH disminuyó de forma importante durante toda la era TARGA (aproximadamente 3 veces menor en 2003-2008 que en 1997-1999). A pesar de ello, la incidencia de neumonía en el último período de calendario (2003-2008) continuaba siendo superior en niños infectados por el VIH que en la población general [270, 317].

La neumonía definitoria de SIDA (ADP) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños infectados por el VIH [267]. En nuestro estudio, los niños infectados por el VIH tuvieron un mayor riesgo de ADP que la población general, incluso en la era TARGA; aunque la tasa de ADP disminuyó alrededor de 4 veces durante el último período calendario (2003-2008). Esto pudo ser debido a un uso

creciente de TARGA y a la subsecuente reconstitución inmune de estos niños [114, 262, 267].

Los niños infectados por el VIH también presentan infecciones bacterianas y virales habituales en niños sanos [272]. En nuestro estudio, la tasa de diagnósticos de non-ADP fue 3 veces mayor en los niños infectados por el VIH que en el grupo control, pero la tasa de ADP en niños infectados por el VIH disminuyó con el uso generalizado del TARGA (alrededor de 3,5 veces más bajo en 2003-2008). La reconstitución inmune producida por la TARGA ha demostrado ser un factor de protección muy importante contra las neumonías [318]. Sin embargo, un dato relevante a tener en cuenta es que los diagnósticos de non-ADP representaron más del 50% de todos los diagnósticos de neumonía en los niños infectados por el VIH en España, y la incidencia de non-ADP en el último período calendario (2003-2008) continuo siendo más alta en niños infectados por el VIH que en la población general (aproximadamente 2-veces mayor) [317]. Esto podría ser debido a la falta de reconstitución inmune total durante la TARGA y a la subsecuente linfopenia persistentes de linfocitos T-CD4⁺ que se observa en un pequeño porcentaje de estos pacientes en trabajos previos [268].

5.4. TASA DE CANDIDIASIS EN LOS NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH EN ESPAÑA EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (1997-2008).

Las candidiasis es la causa más común de infección por hongos en los niños infectados por el VIH [278]. Sin embargo, el uso de la TARGA ha dado como resultado una disminución en la incidencia de candidiasis en esta población [114, 275, 279].

Con excepción de la candidiasis oral, hay una escasez de literatura respecto a la tasa de candidiasis tanto invasiva como no invasiva en niños infectados por el VIH. Este estudio aporta un análisis retrospectivo valioso al evaluar el seguimiento de un importante número de niños infectados por el VIH en España. Así, los niños infectados por el VIH tuvieron mayor riesgo de desarrollar candidiasis invasiva (ICM) y no invasiva (non-ICM) en comparación con la población general, pero estas tasas, como ocurre con todas las infecciones oportunistas, disminuyeron con el uso generalizado de la TARGA. Además, los diagnósticos de non-ICM fueron más frecuentes que los de

ICM tanto en los niños de la población general, como en los niños con infección por el VIH.

En nuestro estudio, los niños infectados por el VIH tuvieron mayores tasas de candidiasis (ICM y non-ICM) que la población general (aproximadamente 23 veces superior). Sin embargo, la tasa de candidiasis entre los niños VIH+ se redujo alrededor de 3 veces con el uso generalizado de la TARGA.

La mayoría de los diagnósticos de candidiasis fueron non-ICM y la tasa de non-ICM fue mayor en los niños infectados por el VIH que en los niños VIH negativos. Sin embargo, estos datos deben ser tomados con precaución porque se refieren a los diagnósticos primarios y secundarios en niños hospitalizados. Teniendo en cuenta el origen de la base de datos (sólo ingresos hospitalarios) y dado que es muy raro que un niño VIH negativo sea hospitalizado por una non-ICM, (como una candidiasis oral), la tasa de non-ICM en los niños VIH negativos puede estar subestimada. Un dato adicional aunque sin significación estadística es la disminución de la tasa de non-ICM general en niños con ingreso hospitalario durante todo el seguimiento. Pero cuando se analiza solo la población de niños infectados por el VIH hospitalizados la tasa de non-ICM ha disminuido significativamente en unas 3 veces en el último período calendario (2003-2008), alcanzando valores similares a los de otras poblaciones infantiles infectadas por VIH [114, 277, 279]. Esto puede ser debido al uso extensivo de la TARGA y a la reconstitución inmune, que son los principales factores de protección de infecciones oportunistas como la candidiasis [280, 281]. La inmunidad específica frente a *Candida*, durante la TARGA, es una de las primeras en recuperarse, y consiste en el aumento de linfocitos T-CD4⁺ y la desaparición de los signos clínicos de infección [280, 281]. Por lo tanto, la vigilancia continua de las infecciones por *Candida* puede ser importante con el fin de evaluar el efecto a largo plazo de la TARGA sobre la aparición de infecciones oportunistas en niños infectados por el VIH.

Los avances en el tratamiento de la infección por el VIH, el diagnóstico temprano de la infección en los recién nacidos expuestos y la monitorización de los parámetros virológicos e inmunológicos también pueden haber contribuido a reducir la tasa de candidiasis y otras infecciones oportunistas. En particular el inicio más temprano del

tratamiento, según las directrices del grupo PENTA [84], evitaría que se produjeran infecciones oportunistas.

La mayoría de las ICM en los niños que se producen en el ámbito hospitalario son diagnosticadas en personas gravemente inmunocomprometidas, tales como los pacientes con cáncer, trasplantados, con SIDA, y los pacientes críticos ingresados en cuidados intensivos [319]. Las ICM son una causa de micosis nosocomial asociada con alta mortalidad [282]. En este estudio, los niños infectados por el VIH con ICM tuvieron estancias hospitalarias más largas que los niños con non-ICM, lo que podría indicar la mayor gravedad del evento y el mayor grado de inmunosupresión de estos niños. Además, nuestros datos muestran que los niños infectados por el VIH tuvieron mayor riesgo de desarrollar ICM, aunque la tasa de ICM disminuyó durante el seguimiento. Por lo tanto, la tasa de ICM en el último periodo de calendario (2003-2008) no fue mayor en los niños infectados por el VIH que en la población general de acuerdo con nuestro estudio y otros estudios publicado [282, 320].

5.5. LIMITACIONES DE LA TESIS

Este estudio tiene varias limitaciones que condicionan la interpretación de los datos mostrados en esta tesis:

1.- Diseño del estudio: Los datos de esta tesis han sido obtenidos de un estudio retrospectivo, que proporciona información valiosa sobre las tendencias de eventos relacionados y no relacionados con SIDA en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, no tenemos acceso a los datos clínicos del paciente (régimen de tratamiento antirretroviral, duración de la TARGA, recuento de linfocitos T-CD4⁺, CV, categoría diagnóstica de la OMS, etc.) que podrían contribuir a interpretar los resultados.

2.- Fuente de los datos: El CMBD es una extensa base de datos clínicos que son anónimos y no se puede identificar si el mismo paciente es hospitalizado más de una vez en años diferentes y en distinto hospital. Sin embargo, si hemos sido capaces de identificar todos los ingresos hospitalarios para el mismo paciente en el mismo año a través del código de identificación de cada paciente, el cual no varía dentro del mismo año. Esto podría haber causado una ligera sobreestimación de nuestros resultados. Nosotros, sin embargo, consideramos que el uso de esta base de datos se justifica

debido a que el CMBD es útil para determinar la magnitud y la tendencia de eventos relacionados y no relacionados con SIDA durante el período estudiado.

3.- Población VIH de referencia para calcular las tasas: No hay datos exactos del número total de niños infectados por el VIH porque no hay datos fiables de infección por el VIH en España. Sin embargo, se utilizó una estimación bastante aproximada del número de niños infectados por el VIH en España a través de un cálculo a partir de 2 bases de datos fiables (El Registro Nacional Español de SIDA y el Registro de la Cohorte de Niños infectados por el VIH de la Comunidad de Madrid).

6. CONCLUSIONES

Con los datos presentados en esta Memoria, las conclusiones a las que se ha llegado son las siguientes:

1. Los niños infectados por el VIH tuvieron una disminución importante en la tasa de ADM y un aumento en la tasa de non-ADM. En global, la tasa de diagnóstico de cáncer no disminuyó en la última década, y la incidencia de cáncer todavía sigue siendo elevada en los niños infectados por el VIH.
2. La tasa de enfermedad por micobacterias (NTM y TB) se redujo entre los niños españoles infectados por el VIH en la era TARGA. Sin embargo, la incidencia de los diagnósticos de enfermedad por micobacterias sigue siendo mayor que en población general y la infección por NTM es considerada un importante problema de salud entre los niños con infección por el VIH.
3. La tasa de neumonía disminuyó entre los niños infectados por el VIH en la era TARGA, aunque la tasa de neumonía sigue siendo más alta que en la población general. Las no-ADP siguen siendo un importante problema de salud para los niños infectados por el VIH en España.
4. Aunque la tasa de candidiasis sigue siendo más alta que en la población general, los diagnósticos de candidiasis disminuyeron entre los niños infectados por el VIH a lo largo de la era TARGA. Las ICM no representan un importante problema de salud en los niños con infección por el VIH en España.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993,**57**:183-289.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983,**220**:868-871.
3. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1993,**39**:196-199.
4. Frankel AD, Young JA. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Annu Rev Biochem* 1998:1-25.
5. Dalglish AG, Beverly PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984,**312**:763-767.
6. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, *et al.* lymphocyte T4 molecule behaves as receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984,**312**:767-76856.
7. Dragic T, Litwin V, Allaway G, *et al.* HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996,**381**:667-673.
8. Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 1970,**226**:1209-1211.
9. Edwards CT, Holmes EC, Pybus OG, Wilson DJ, Viscidi RP, Abrams EJ, *et al.* Evolution of the human immunodeficiency virus envelope gene is dominated by purifying selection. *Genetics* 2006,**174**:1441-1453.
10. Burkrinsky MI, Stanwick TL, Dempsey MP, Stevenson M. Quiescent T lymphocytes as an inducible virus reservoir in HIV-1 infection. *Science* 1991:423-427.
11. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 1987:711-713.
12. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen IS. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990,**61**:213-222.
13. Gaynor R. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression. *AIDS* 1992,**6**:347-363.
14. Henderson LE, Bowers MA, Sowder RC, Serabyn SA, Johnson DG, Bees JW, *et al.* Gap proteins of the highly replicative MN strain of human immunodeficiency virus type 1 posttranslational modifications, proteolytic processings, and complete amino acid sequences. *J Virol* 1992,**66**:1856-1865.
15. Levy J, Shimabukuro J, McHugh T, Casavant C, Stites D, Oshiro L. AIDS-associated retroviruses (ARV) can productively infect other cells besides human T helper cells. *Virology* 1985,**147**:441-448.
16. Hart TK, Truneh A, Bugelski PJ. Characterization of CD4-gp120 activation intermediates during human immunodeficiency virus type 1 syncytium formation. *Science* 1996,**273**:1797-1798.

17. Bleul C, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroski J, *et al.* The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996,**382**:829-833.
18. Oberlin E, Amara A, Bachelier F, Bessia C, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, *et al.* The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature* 1996,**382**:833-835.
19. Raport C, Gosling J, Schweickart V, Gray P, Charo I. Molecular cloning and functional characterization of a novel human CC chemokine receptor (CCR5) for RANTES, MIP-1beta, and MIP-1alpha. *J Biol Chem* 1996,**271**:17161-17166.
20. Deng H, Liu R, Ellmeier W, *et al.* Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996,**381**:661-666.
21. Doranz B, Rucker J, Yi Y, *et al.* A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the b-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996,**85**:1149-1158.
22. Richman DD, Bozzette SA. The impact of the syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. *J Infect Dis* 1994,**169**:968-974.
23. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in co-receptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997,**185**:621-628.
24. Liu R, Paxton W, Choe S, *et al.* Homozygous defect in HIV-1 co-receptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996,**86**:367-377.
25. Huang Y, Paxton W, Wolinsky S, *et al.* The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996,**2**:1240-1243.
26. Bleul C, Wu L, Hoxie J, Springer T, MacKay C. The HIV co-receptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997,**94**:1925-1930.
27. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995,**373**:123-126.
28. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996,**271**:1592-1594.
29. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 2000,**18**:665-708.
30. Ramratnam B, Mittler JE, Zhang L, Boden D, Hurley A, Fang F, *et al.* The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000,**6**:82-85.

31. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, *et al.* Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Gen Virol* 1997,**78**:2871-2882.
32. Young B, Kuritzkes DR. Viral kinetics: implications for treatment. *AIDS* 1999,**13**:S11-17.
33. Brennan CA, Bodelle P, Coffey R, Harris B, Holzmayer V, Luk KC, *et al.* HIV global surveillance: foundation for retroviral discovery and assay development. *J Med Virol* 2006,**78 Suppl 1**:S24-29.
34. Holguin A, Aracil B, Alvarez A, Barros C, Soriano V. Prevalence of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) non-B subtypes in foreigners living in Madrid, Spain, and comparison of the performances of the AMPLICOR HIV-1 MONITOR version 1.0 and the new automated version 1.5. *J Clin Microbiol* 2001,**39**:1850-1854.
35. Taylor BS, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008,**359**:1965-1966.
36. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 2006,**6**:726-732.
37. Cooper CL. Therapies for HIV and viral hepatitis coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005,**3**:81-89.
38. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, *et al.* Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashu Study. *Jama* 2006,**296**:794-805.
39. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994,**331**:1173-1180.
40. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, *et al.* Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007,**356**:135-147.
41. Macassa E, Burgard M, Veber F, Picard C, Neven B, Malhaoui N, *et al.* Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr* 2006,**165**:684-687.
42. Hawkins D, Blott M, Clayden P, de Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, *et al.* Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med* 2005,**6 Suppl 2**:107-148.
43. Paul MO, Toedter G, Hofheinz D, Tetali S, Pelton S, Marecki M, *et al.* Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in infants by immune complex dissociation p24 assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997,**4**:75-78.

44. Plan Nacional del SIDA. Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de SIDA (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, embarazo y la prevención de la transmisión vertical. In; 2007.
45. Panel on Treatment of HIV- Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. In; 2011.
46. Havens PL ML, the Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics* 2009,**123**:175-187.
47. Noguera Julian A dJM, (SEIP) GdTslpVeendlSEdIP. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el seguimiento del niño expuesto al virus de la inmunodeficiencia humana y a fármacos antirretrovirales durante el embarazo y el periodo neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2012,**76**:360.e361--360.e369.
48. Pugatch D. Testing infants for human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002,**21**:711-712.
49. Informe mundial: informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de SIDA 2012. . In; 2012.
50. CEVIHP. *Colaborativo Español para la infección VIH pediátrica. Manual práctico de la infección por VIH en el niño*. 2ª ed. Barcelona-Philadelphia; 2000.
51. *Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Madrid; Madrid Nov 2012* 2012.
52. Gascon RL, Narvaez AB, Zhang R, Kahn JO, Hecht FM, Herndier BG, *et al*. Increased HLA-DR expression on peripheral blood monocytes in subsets of subjects with primary HIV infection is associated with elevated CD4 T-cell apoptosis and CD4 T-cell depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**30**:146-153.
53. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003,**9**:853-860.
54. Roitt. INMUNOLOGÍA. 2008.
55. Champagne P, Ogg GS, King AS, Knabenhans C, Ellefsen K, Nobile M, *et al*. Skewed maturation of memory HIV-specific CD8 T lymphocytes. *Nature* 2001,**410**:106-111.
56. Resino S, Bellon JM, Sanchez-Ramon S, Gurbindo D, Ruiz-Contreras J, Leon JA, *et al*. Impact of antiretroviral protocols on dynamics of AIDS progression markers. *Arch Dis Child* 2002,**86**:119-124.
57. Giorgi JV, Ho HN, Hirji K, *et al*. CD8+ lymphocyte activation at human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: development of HLA-DR+

- CD38- CD8+ cells is associated with subsequent stable CD4+ cell levels. *J Infect Dis* 1994,**170**:775-781.
58. Resino S, Bellón JM, Sanchez-Ramon S, Gurbindo D, León J, Muñoz-Fernandez MA. CD8+ T-cells predict viral response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected children. *Pediatr Res* 2003,**53**:309-312.
 59. Niehues T, Horneff G, Knipp S, Adams O, Wahn V. Treatment-resistant expansion of CD8+CD28-cells in pediatric HIV infection. *Pediatr Res* 2000,**47**:418-421.
 60. Appay V, Dunbar PR, Callan M, Klenerman P, Gillespie GM, Papagno L, *et al.* Memory CD8+ T cells vary in differentiation phenotype in different persistent virus infections. *Nat Med* 2002,**8**:379-385.
 61. Fauci AS, Schnittman SM, Poli G, Koenig S, Pantaleo G. NIH conference. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991,**114**:678-693.
 62. Poli G, Fauci AS. Cytokine modulation of HIV expression. *Semin Immunol* 1993,**5**:165-173.
 63. Mosmann TR. Cytokine patterns during the progression to AIDS. *Science* 1994,**265**:193-194.
 64. Clerici M, Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 1994,**15**:575-581.
 65. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996,**383**:787-793.
 66. Vigano A, Principi N, Villa ML, Riva C, Crupi L, Trabattoni D, *et al.* Immunologic characterization of children vertically infected with human immunodeficiency virus, with slow or rapid disease progression. *J Pediatr* 1995,**126**:368-374.
 67. Clerici M, Shearer GM. A TH1-->TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993,**14**:107-111.
 68. Barcellini W, Rizzardi GP, Borghi MO, Fain C, Lazzarin A, Meroni PL. TH1 and TH2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients. *AIDS* 1994,**8**:757-762.
 69. Salazar-Gonzalez JF, Martinez-Maza O, Aziz N, Kolberg JA, Yeghiazarian T, Shen LP, *et al.* Relationship of plasma HIV-RNA levels and levels of TNF-alpha and immune activation products in HIV infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1997,**84**:36-45.
 70. Monno L, Zimatore GB, Di Stefano M, Appice A, Livrea P, Angarano G. Reduced concentrations of HIV-RNA and TNF-alpha coexist in CSF of AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999,**67**:369-373.
 71. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, 3rd, Bethel J, Rich K, Pahwa S, *et al.* The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV- 1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development

- Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997,**175**:1029-1038.
72. Poli G, Fauci A. Role of cytokines in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. In: *Human cytokines: their role in disease and therapy*. Edited by Aggarwal BB PR. Cambridge: Blackwell Scientific; 1995. pp. 421-449.
73. Matsuyama T, Kobayashi N, Yamamoto N. Cytokines and HIV infection: is AIDS a tumor necrosis factor disease? *AIDS* 1991,**5**:1405-1417.
74. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991,**5**:1-14.
75. Gaines H, von Sydow MA, von Stedingk LV, et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS* 1990,**4**:995-999.
76. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991,**324**:954-960.
77. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989,**321**:1673-1675.
78. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994,**68**:4650-4655.
79. Kinloch-de Loes S, Perrin L. Therapeutic interventions in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995,**10**:S77-82.
80. Blankson JN, Finzi D, Pierson TC, Sabundayo BP, Chadwick K, Margolick JB, et al. Biphasic decay of latently infected CD4+ T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000,**182**:1636-1642.
81. Saitoh A, Singh KK, Sandall S, Powell CA, Fenton T, Fletcher CV, et al. Association of CD4+ T-lymphocyte counts and new thymic emigrants in HIV-infected children during successful highly active antiretroviral therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006,**117**:909-915.
82. Resino S, Gurbindo M, Bellón J, Sanchez-Ramón S, Muñoz-Fernández M. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000,**47**:509-515.
83. Resino S, Abad ML, Bellon JM, Gurbindo D, Leon JA, Munoz-Fernandez MA. Variación del perfil inmunológico según progresa la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en niños tratados con terapia antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 2002,**118**:241-246.
84. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 2004,**5 Suppl 2**:61-86.
85. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1 infected children. *AIDS* 2006,**20**:1289-1294.

86. Resino S, Bellón J, Gurbindo D, Ramos J, León J, Mellado M, *et al.* Viral Load and CD4+ T-Cells Response to HAART in HIV-Infected Children: a Observational Study. *Clin Infect Dis* 2003,**37**:1216-1225.
87. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study BK, Dunn DT, Castro H, Gibb DM, Duong T, Aboulker JP, Bulterys M, Cortina-Borja M, Gabiano C, Galli L, Giaquinto C, Harris DR, HugheS M, McKinney R, Mofenson L, Moyo J, Newell ML, Pahwa S, Palumbo P, Rudin C, Sharland M, Shearer W, Thompson B, Tookey P. . Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS* 2010,**24**:1213-1217.
88. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA* 1998,**280**:72-77.
89. Valentine ME, Jackson CR, Vavro C, Wilfert CM, McClernon D, St. Clair M, *et al.* Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998,**17**:18-23.
90. Oliveira R KM, Essama-Bibi S, Hofer C, Robert Harris D, Tiraboschi A, de Souza R, Marques H, Succi R, Abreu T, Della Negra M, Hazra R, Mofenson LM, Siberry GK; NISDI Paediatric Study Group 2010. Viral load predicts new world health organization stage 3 and 4 events in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy, independent of CD4 T lymphocyte value. *Clin Infect Dis* 2010,**51**:1325-1333.
91. Olsson J, Poles M, Spetz AL, Elliott J, Hultin L, Giorgi J, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 infection is associated with significant mucosal inflammation characterized by increased expression of CCR5, CXCR4, and beta-chemokines. *J Infect Dis* 2000,**182**:1625-1635.
92. Costiniuk CT, Angel JB. Human immunodeficiency virus and the gastrointestinal immune system: does highly active antiretroviral therapy restore gut immunity? *Mucosal Immunol* 2012,**5**:596-604.
93. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, Frenkel LM, McSherry GD, Britto P, *et al.* Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998,**177**:557-564.
94. Resino S, Jiménez JL, Gurbindo D, Muñoz-Fernández MA. Prognostic markers of survival in infants younger than twelve months of age vertically infected by human immunodeficiency virus type-1. *Med Clin (Barc)* 1999,**113**:561-566.
95. Maldonado Y. Human immunodeficiency virus HIV and acquired immunodeficiency syndrome. In: *Principle and practice of Pediatric Infectious Disease*. Edited by Livingston Ca. 4th ed; 1997. pp. 2169-2226.
96. Navarro M, Gurbindo D, Sampelayo T, Muñoz-Fernández MA. SIDA pediátrico. *Medicine* 1998,**7**:3990-3998.
97. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F, *et al.* Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1

- disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA* 1996,**275**:606-610.
98. Muñoz-Fernández MA, Navarro J, Obregon E, Arias RA, Gurbindo MD, Sampelayo TH, *et al.* Immunological and virological markers of disease progression in HIV-1 infected children. *Acta Paediatr Suppl* 1997,**421**:56-59.
99. Italian Register HIVc. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. *Lancet* 1994,**343**:191-195.
100. Galli L, De Martino M, Tovo PA, *et al.* Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS* 1995,**9**:455-461.
101. Study TEC. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1994:815-819.
102. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell CD, *et al.* Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989,**321**:1791-1796.
103. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, *et al.* Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. *Lancet* 1992,**339**:1249-1253.
104. Resino S, Gurbindo D, Navarro J, Sánchez-Ramón S, León JA, Muñoz-Fernández MA. Prognostic markers in naive infants younger than two months of age with HIV-1 infection. *Pediatrics and Related Topics (Padiatr Grenzgeb)* 1999,**38**:431-446.
105. Resino S, Jiménez JL, Gurbindo D, Navarro J, Abad ML, Muñoz-Fernández MA. Infección primaria en niños VIH-1 infectados verticalmente: características biológicas de los aislados virales, carga viral y linfocitos T CD4+. *An Esp Padiatr* 1999,**51**:469-474.
106. Scala E, D'Offizi G, Rosso R, Turriziani O, Ferrara R, Mazzone AM, *et al.* C-C chemokines, IL-16, and soluble antiviral factor activity are increased in cloned T cells from subjects with long-term nonprogressive HIV infection. *J Immunol* 1997,**158**:4485-4492.
107. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995,**332**:201-208.
108. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS* 1993,**7**:1427-1433.
109. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994,**43**:1-10.
110. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, *et al.* Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1997,**336**:1337-1342.
111. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, *et al.* Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998,**279**:756-761.

112. Abrams EJ WJ, Steketee RW, Lambert G, Bamji M, Brown T, Kalish ML, Schoenbaum EE, Thomas PA, Thea DM. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Infect Dis* 1998;**178**:101-108.
113. Gortmaker SL HM, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, Song LY, Dankner WM, Oleske JM. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;**345**:1522-1528.
114. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Dankner WM, Chernoff MC, Nachman SA, *et al.* Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006;**296**:292-300.
115. Selik RM LM. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:635-641.
116. Gibb DM DT, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams G, Novelli V, Butler K, Giordan A, Farrelly L, Masters J, Peckham CS, Dunn DT. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003;**327**:1019.
117. Judd A DK, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menson E, Novelli V, Lyall EG, Masters J, Tudor-Williams G, Duong T, Gibb DM; Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS); National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC). 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**:918-924.
118. Resino S, Bellón J, Resino R, Navarro M, Ramos J, Mellado M, *et al.* Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effectiveness on the survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1605-1612.
119. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:853-860.
120. Saitoh A HK, Fenton T, Powell CA, Christopherson C, Fletcher CV, Starr SE, Spector SA. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *J Infect Dis* 2002;**185**:1409-1416.
121. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:77-84.
122. Falloon J, Eddy J, Wiener L, Pizzo PA. Human immunodeficiency virus infection in children. *J Pediatr* 1989;**114**:1-30.
123. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991;**337**:253-260.

124. Wilfert CM WC, Luzuriaga K, Epstein L. Pathogenesis of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1994,**170**:286-292.
125. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory tests on the bimodal progression of the disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992,**11**:630-635.
126. Dunn DHPPMCSG. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003,**362**:1605-1611.
127. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH, *et al.* HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993,**362**:355-358.
128. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, *et al.* A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996,**335**:1081-1090.
129. Collier AC, Coombs RW, Fischl MA, Skolnik PR, Northfelt D, Boutin P, *et al.* Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1993,**119**:786-793.
130. Graham NMH, Hoover DR, Park LP, *et al.* Survival in HIV-infected patients who have received zidovudine: comparison of combination therapy with sequential monotherapy and continued zidovudine monotherapy. *Ann Intern Med* 1996,**124**:1031-1038.
131. Ford J, Khoo SH, Back DJ. The intracellular pharmacology of antiretroviral protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2004,**54**:982-990.
132. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, *et al.* Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988,**85**:4686-4690.
133. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, Hurley AM, Hsu A, Valdes JM, *et al.* A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995,**333**:1534-1539.
134. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997,**277**:145-153.
135. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, *et al.* Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003,**362**:22-29.
136. Greenberg M, Cammack N, Salgo M, Smiley L. HIV fusion and its inhibition in antiretroviral therapy. *Rev Med Virol* 2004,**14**:321-337.
137. Tamamura H, Otaka A, Fujii N. Development of anti-HIV agents targeting dynamic supramolecular mechanism: entry and fusion inhibitors based on CXCR4/CCR5 antagonists and gp41-C34-remodeling peptides. *Curr HIV Res* 2005,**3**:289-301.

138. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. *European AIDS Clinical Society* 2008.
139. Harwell JI, Obaro SK. Antiretroviral therapy for children: substantial benefit but limited access. *Jama* 2006,**296**:330-331.
140. Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, Anaky MF, Kouakoussui A, Rouzioux C, *et al.* Long-term survival and immuno-virological response of African HIV-1-infected children to highly active antiretroviral therapy regimens. *Aids* 2006,**20**:2315-2319.
141. 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.
142. Ramos JT, de Jose MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Munoz-Fernandez MA, *et al.* [Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005,**23**:279-312.
143. Buchacz K, Cervia JS, Lindsey JC, Hughes MD, Seage GR, 3rd, Dankner WM, *et al.* Impact of protease inhibitor-containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children. *Pediatrics* 2001,**108**:E72.
144. Bekker V, Scherpbier HJ, Steingrover R, Jurriaans S, Lange JM, Wolthers KC, *et al.* Viral dynamics after starting first-line HAART in HIV-1-infected children. *Aids* 2006,**20**:517-523.
145. Faye A. [New challenges in therapeutic management of human immunodeficiency virus-infected children]. *Arch Pediatr* 2007,**14**:212-218.
146. Doerholt K, Sharland M, Ball C, DuMont G. Paediatric antiretroviral therapy audit in South London. *HIV Med* 2002,**3**:44-48.
147. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006,**25**:53-58.
148. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, *et al.* Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *Top HIV Med* 2006,**14**:125-130.
149. Simen BB SJ, Hullsiek KH, Novak RM, Macarthur RD, Baxter JD, Huang C, Lubeski C, Turenchalk GS, Braverman MS, Desany B, Rothberg JM, Egholm M, Kozal MJ; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Low-abundance drug resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naive patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis* 2009,**199**:693-701.
150. Metzner KJ GS, Knoepfel SA, Rauch P, Burgisser P, Yerly S, Günthard HF, Cavassini M. Minority quasispecies of drugresistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naive and adherent patients. *Clin Infect Dis* 2009,**48**:239-247.

151. Johnson JA LJ, Wei X, Lipscomb J, Irbeck D, Craig C, Smith A, Bennett DE, Monsour M, Sandstrom P, Lanier ER, Heneine W. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 2008,**5**:e158.
152. Hirsch MS GH, Schapiro JM, Brun-Vénizet F, Clotet B, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR, Mellors JW, Pillay D, Yeni PG, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008,**47**:266-285.
153. Kuritzkes DR LC, Ribaud HJ, Marcial M, Meyer WA 3rd, Shikuma C, Johnson VA, Fiscus SA, D'Aguila RT, Schackman BR, Acosta EP, Gulik RM. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis* 2008,**197**:867-870.
154. Little SJ HS, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002,**347**:385-394.
155. Persaud D PP, Ziemniak C, Chen J, Ray SC, Hughes M, Havens P, Purswani M, Gaur AH, Chadwick EG; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1030 Team. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis* 2007,**195**:1402-1410.
156. Green H GD, Compagnucci A, Giacomet V, de Rossi A, Harper L, Saidi Y, Castelli-Gattinara G, Pillay D, Babiker AG, Aboulker JP, Lyall H, Bachelier LT, Walker AS, Debré M, Rosso R, Burger DM, Della Negra M, Dumm DT, Giaquinto C; Paediatric European Network for the Treatment of AIDS. A randomized controlled trial of genotypic HIV drug resistance testing in HIV-1-infected children: the PERA (PENTA 8) trial. *Antivir Ther* 2006,**11**:857-867.
157. Mallal S PE, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008,**358**:568-579.
158. Hughes CA FM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, Lechelt KE. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008,**42**:387-396.
159. Ma JD LK, Kuo GM. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr* 2010,**2**:RRN 1203.
160. Phillips E MS. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009,**13**:1-9.
161. Sayana S KH. Maraviroc: a new CCR5 antagonist. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009,**7**:9-19.
162. Vandekerckhove L VC, Vogelaers D. Maraviroc: perspectives for use in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009,**63**:1087-1096.

163. Symons J vLS, Hoepelman AI, van Ham PM, de Jong D, Wensing AM, Nijhuis M. Maraviroc is able to inhibit dual-R5 viruses in a dual/mixed HIV-1-infected patient. *J Antimicrob Chemother* 2011,**66**:890-895.
164. Pretorius E KH, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit* 2011,**33**:265-274.
165. Fraaij PL RN, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit* 2004,**26**:122-126.
166. L'homme R WA, Gibb D, Burger D. Children with HIV are not small adults: what is different in pharmacology? *Curr Opin HIV AIDS* 2007,**2**:405-409.
167. Shish JC CL, Ma Q, Okusanya OO, Demeter L, Albrecht M, Morse GD. Update on the pharmacokinetic aspects of antiretroviral agents: implications in therapeutic drug monitoring. *Curr Pharm Des* 2006,**12**:1129-1145.
168. Neely MN RN. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet* 2011,**50**:143-189.
169. Best BM CE, Diep H et al, Rakhmanina N. Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011,**58**:385-391.
170. Foissac F US, Hirt D, Frange P, Chaix ML, Treluyer JM, Blanche S. Pharmacokinetics and virological efficacy after switch to once-daily lopinavir-ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2011,**55**:4320-4325.
171. Curras V HC, Mangano A, Niselman V, Mariño Hernandez E, Cáceres Guido P, Mecikovsky D, Bellusci C, Bologna R, Sen L, Rubio MC, Bramuglia GF. Pharmacokinetic study of the variability of indinavir drug levels when boosted with ritonavir in HIV-infected children. *Pharmacology* 2009,**83**:59-66.
172. Resino S PC, Lorente R, Micheloud D, Bellon JM, Larru B, Gutierrez MD, de José MI, Polo R, Muñoz-Fernandez MA; Spanish Group of Pediatric HIV Infection. Association between Lipodystrophy and Leptin in Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Children Receiving Lopinavir/Ritonavir-Based Therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2010,**29**:774-777.
173. Acosta EP KJ. Methods for integration of pharmacokinetic and phenotypic information in the treatment of infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003,**36**:373-377.
174. Morse GD CL, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis* 2006,**6**:215-225.
175. Anderson PL FC. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004,**1**:33-39.
176. Kiser JJ AP, Gerber JG. Therapeutic drug monitoring: pharmacologic considerations for antiretroviral drugs. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005,**2**:61-67.
177. Ramos Amador JT, Mellado Pena MJ. [Update on antiretroviral treatment in HIV infection]. *An Pediatr (Barc)* 2004,**60**:254-261.

178. Kimberlin DW. Antiviral therapies in children: has their time arrived? *Pediatr Clin North Am* 2005,**52**:837-867, vii.
179. Chang YC, Tyring SK. Therapy of HIV infection. *Dermatol Ther* 2004,**17**:449-464.
180. Anabwani GM, Woldetsadik EA, Kline MW. Treatment of human immunodeficiency virus (HIV) in children using antiretroviral drugs. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005,**16**:116-124.
181. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000,**133**:21-30.
182. Buchacz K, Rogol AD, Lindsey JC, Wilson CM, Hughes MD, Seage GR, 3rd, *et al.* Delayed onset of pubertal development in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,**33**:56-65.
183. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics* 2005,**115**:112-120.
184. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003,**33**:309-311.
185. Neely M, Kovacs A. Management of antiretroviral therapy in neonates, children, and adolescents. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004,**1**:97-104.
186. Resino S, Correa R, Bellon J, Sanchez-Ramon S, Muñoz-Fernandez M. Characterizing Immune Reconstitution after Long-Term HAART in Pediatric AIDS. *AIDS Res Hum Retrovir* 2002,**18**:1395-1406.
187. de Martino M TP, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, Pezzotti P. 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**:190-197.
188. Bertolli J, Hsu HW, Sukalac T, Williamson J, Peters V, Frederick T, *et al.* Hospitalization trends among children and youths with perinatal human immunodeficiency virus infection, 1990-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006,**25**:628-633.
189. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. In; 2012.
190. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. In; 2011.
191. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2005,**362**:1605-1611.

192. PENTA Steering Committee WS, Sharland M, Lyall EG, Tudor-Williams G, Niehues T, Wintergerst U, Bunupuradah T, Hainaut M, Della Negra M, Pena MJ, Amador JT, Gattinara GC, Compagnucci A, Faye A, Giaquinto C, Gibb DM, Gandhi K, Forcat S, Buckberry K, Harper L, Königs C, Patel D, Bastiaans D. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* 2009,**10**:591-613.
193. Giaquinto C PM, Rosso R, Bernardi S, Rampon O, Nasta P, Ammassari A, Antinori A, Badolato R, Castelli Gattinara G, d'Arminio Monforte A, De Martino M, De Rossi A, Di Gregorio P, Esposito S, Fatuzzo F, Fiore S, Franco A, Gabiano C, Galli L, Genovese O, Giacomet V, Giannattasio A, Gotta C, Guarino A, Martino A, Mazzotta F, Principi N, Regazzi MB, Rossi P, Russo R, Saitta M, Salvini F, Trotta S, Viganò A, Zuccotti G, Carosi G; Italian Paediatric HIV Infection Working Group. Italian consensus statement on paediatric HIV infection. *Infection* 2010,**38**:301-319.
194. Hainaut M, Ducarme M, Schandene L, Peltier CA, Marissens D, Zissis G, *et al.* Age-related immune reconstitution during highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003,**22**:62-69.
195. Resino S, Bellon JM, Gurbindo D, Leon JA, Munoz-Fernandez MA. Recovery of T-cell subsets after antiretroviral therapy in HIV-infected children. *Eur J Clin Invest* 2003,**33**:619-627.
196. Gray L, Newell ML, Thorne C, Peckham C, Levy J. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics* 2001,**108**:116-122.
197. Chiappini E GL, Tovo PA, Gabiano C, Gattinara GC, Guarino A, Badolato R, Giaquinto C, Lisi C, de Martino M, . Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *Aids* 2006,**20**:207-215.
198. Hainaut M, Peltier CA, Gerard M, Marissens D, Zissis G, Levy J. Effectiveness of antiretroviral therapy initiated before the age of 2 months in infants vertically infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Pediatr* 2000,**159**:778-782.
199. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, Tovo PA, de Martino M. Early triple therapy vs mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. *Jama* 2006,**295**:626-628.
200. Saavedra-Lozano J, Ramos JT, Sanz F, Navarro ML, de Jose MI, Martin-Fontelos P, *et al.* Salvage therapy with abacavir and other reverse transcriptase inhibitors for human immunodeficiency-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2006,**25**:1142-1152.
201. PENTA. Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002,**359**:733-740.
202. Green H GD, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F, Castelli-Gattinara G, Compagnucci A, Della Negra M, de Rossi A, Feiterna-Sperling C, Giaquinto C,

- Harper L, Levi J, Saidi Y, Wintergerst U; Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA). Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007,**21**:947-955.
203. Bergshoeff A BD, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, Walker S, Novelli V, Lyall H, Khoo S, Gibb D; PENTA-13 Study group. Plasma pharmacokinetics of one-versus twice daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005,**10**:239-246.
204. van Rossum AM, Bergshoeff AS, Fraaij PL, Hugen PW, Hartwig NG, Geelen SP, *et al.* Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002,**21**:743-747.
205. Fraaij PL, Verweel G, van Rossum AM, van Lochem EG, Schutten M, Weemaes CM, *et al.* Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005,**40**:604-608.
206. Temesgen Z, Cainelli F, Poeschla EM, Vlahakis SA, Vento S. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. *Lancet Infect Dis* 2006,**6**:496-507.
207. Hammami N, Nostlinger C, Hoeree T, Lefevre P, Jonckheer T, Kolsteren P. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children's daily lives: a qualitative study. *Pediatrics* 2004,**114**:e591-597.
208. LePrevost M, Green H, Flynn J, Head S, Clapson M, Lyall H, *et al.* Adherence and acceptability of once daily Lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006,**25**:533-537.
209. Taiwo B MRaKC. Novel Antiretroviral Combinations in Treatment-Experienced Patients with HIV Infection Rationale and Results. *Drugs* 2010,**70**:1629-1642.
210. Lawrence J MD, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reiser RB, Crane LR, Schmetter BS, Dionne TJ, Saldanha JM, Jones MC, Baxter JD; 064 Study Team of the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003,**349**:837-846.
211. Lawrence J HK, Thackeray LM, Abrams DI, Crane LR, Mayers DL, Jones MC, Saldanha JM, Schmetter BS, Baxter JD. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,**43**:169-178.
212. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Accessed at <http://AIDSinfo.nih.gov> on 26th October 2006. In; 2006.
213. Leonard EG, McComsey GA. Antiretroviral therapy in HIV-infected children: the metabolic cost of improved survival. *Infect Dis Clin North Am* 2005,**19**:713-729.

214. Carter RJ, Wiener J, Abrams EJ, Farley J, Nesheim S, Palumbo P, *et al.* Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: a longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,**41**:453-460.
215. Dzwonek AB, Lawson MS, Cole TJ, Novelli V. Body fat changes and lipodystrophy in HIV-infected children: impact of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,**43**:121-123.
216. Valerio L, Fontas E, Pradier C, Lavrut T, Garraffo R, Dunais B, *et al.* Lopinavir/ritonavir combination and total/HDL cholesterol ratio. *J Infect* 2005,**50**:229-235.
217. Montes ML, Pulido F, Barros C, Condes E, Rubio R, Cepeda C, *et al.* Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2005,**55**:800-804.
218. 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**:161-168.
219. Rhoads MP, Smith CJ, Tudor-Williams G, Kyd P, Walters S, Sabin CA, *et al.* Effects of highly active antiretroviral therapy on paediatric metabolite levels. *HIV Med* 2006,**7**:16-24.
220. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007,**30**:113-119.
221. Ene L, Goetghebuer T, Hainaut M, Peltier A, Toppet V, Levy J. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2007,**166**:13-21.
222. Hartman K, Verweel G, de Groot R, Hartwig NG. Detection of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006,**25**:427-431.
223. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006,**118**:e711-718.
224. Cane PA. Stability of transmitted drug-resistant HIV-1 species. *Curr Opin Infect Dis* 2005,**18**:537-542.
225. Quinones-Mateu ME, Arts EJ. Fitness of drug resistant HIV-1: methodology and clinical implications. *Drug Resist Updat* 2002,**5**:224-233.
226. Geretti AM. Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naive persons. *Curr Opin Infect Dis* 2007,**20**:22-32.

227. Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, *et al.* Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 2006.
228. Calmy A, Pascual F, Ford N. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004,**350**:2720-2721.
229. Piketty C, Castiel P, Belec L, Batisse D, Si Mohamed A, Gilquin J, *et al.* Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998,**12**:745-750.
230. Lecossier D, Bouchonnet F, Schneider P, Clavel F, Hance AJ. Discordant increases in CD4+ T cells in human immunodeficiency virus- infected patients experiencing virologic treatment failure: role of changes in thymic output and T cell death. *J Infect Dis* 2001,**183**:1009-1016.
231. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, Koup RA, Badley AD, Hellerstein MK, *et al.* Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *Aids* 2001,**15**:1749-1756.
232. Franco JM, Leon-Leal JA, Leal M, Cano-Rodriguez A, Pineda JA, Macias J, *et al.* CD4+ and CD8+ T lymphocyte regeneration after anti-retroviral therapy in HIV-1-infected children and adult patients. *Clin Exp Immunol* 2000,**119**:493-498.
233. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, *et al.* Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *JAMA* 2000,**283**:205-211.
234. Deeks SG BJ, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000,**181**:946-953.
235. Kovacs A MG, Carey V, Pahwa S, Weinberg A, Frenkel L, Capparelli E, Mofenson L, Smith E, Mc Intosh K, Burchett SK; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 366 Study Team. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis* 2005,**192**:296-302.
236. Boulware DR CS, Pahwa S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS* 2008,**3**:461-467.
237. Meintjes G LL. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS* 2008,**3**:468-476.
238. Rutstein RM GK, Flynn PM, Fleishman JA, Sharp VL, Siberry GK, Spector SA. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care* 2005,**43**:III15-22.
239. Huttner AC KG, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS* 2007,**21**:939-946.
240. Smith DK NJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the

- United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med* 1993,**328**:373-379.
241. Nikolic-Djokic D ES, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, Hoover W, Lawrence R, Pollack H, Sitnitskaya Y, Hagmann S, Jean-Philippe P, Chen SH, Radding J, Krasinski K, Borkowsky W. Immunoreconstitution in children receiving highly active antiretroviral therapy depends on the CD4 cell percentage at baseline. *J Infect Dis* 2002,**185**:290-298.
242. Murphy EL CA, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, Kumar PN, Mintz L, Wallach FR, Nemo GJ; Viral Activation Transfusion Study Investigators. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001,**135**:17-26.
243. Smit C GR, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K, Prins M; CASCADE Collaboration. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 2006,**20**:741-749.
244. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology of HIV/AIDS: United States, 1981–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006,**55**:589-592.
245. Resino S RR, Bellon JM, Micheloud D, Gutierrez MD, de Jose MI, Ramos JT, Fontelos PM, Ciria L, Munoz-Fernandez MA. Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis* 2006,**43**:243-252.
246. Rabkin CS YF. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Natl Cancer Inst* 1994,**86**:1711-1716.
247. Lewden C MT, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, Jouglu E, emaille C, Morlat P, Salmon D, Cacoub P, Chene G. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,**48**:590-598.
248. Bonnet F CG, Thiebaut R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin JL, Dabis F, Morlat P. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med* 2007,**8**:547-554.
249. Franceschi S LM, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, Bouchardy C, Dehler S, Jundt G, Ess S, Bordoni A, Konzelmann I, Frick H, Dal Maso L, Elzi L, Furrer H, Calmy A, Cavassini M, Ledergerber B, Keiser O. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010,**103**:416-422.
250. Reekie J KC, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, Antunes F, Clumeck N, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010,**116**:5306-5315.
251. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of Cancer Risk Late After AIDS Onset in the United States. *Arch Intern Med* 2010,**170**:1337-1345.

252. Lanoy E SJ, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Carcelain G, Couderc LJ, Frange P, Girard PM, Oksenhendler E, Poizot-Martin I, Semaille C, Agut H, Katlama C, Costagliola D; Oncovih study group. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011,**129**:467-475.
253. Long JL EE, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 2008,**22**:489-496.
254. Crum-Cianflone N HK, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, Fraser S, Agan BK, Wegner S. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 2009,**23**:41-50.
255. Bedimo RJ MK, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,**52**:203-208.
256. Chiappini E GL, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Giaquinto C, Rampon O, Gattinara GC, De Marco G, Osimani P, Manzionna M, Miniaci A, Pintor C, Rosso R, Esposito S, Vigano A, Dodi I, Maccabruni A, Fundaro C, de Martino M. Cancer rates after year 2000 significantly decrease in children with perinatal HIV infection: a study by the Italian Register for HIV Infection in Children. *J Clin Oncol* 2007,**25**:97-101.
257. Alcaide Fernández de Vega F EMJ, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. Procedimientos en Microbiología Clínica. 9a. Micobacterias. In; 2005.
258. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2009.
259. Buchacz K BR, Palella FJ Jr, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, Wood KC, Brooks JT; HOPS Investigators. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS* 2010,**24**:1549-1559.
260. Verhagen LM WA, van Soolingen D, de Groot R, Hermans PW. Human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection in children: challenges in diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2010,**29**:e63-e70.
261. Harris TG LJ, Hanna DB, Munsiff SS. Changing sociodemographic and clinical characteristics of tuberculosis among HIV-infected patients, New York City, 1992–2005. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:1524–1531.
262. Braitstein P NW, Vreeman R, Wools-Kaloustian K, Sang E, Musick B, Sidle J, Yiannoutsos C, Ayaya S, Carter EJ. The clinical burden of tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected children in Western Kenya and the impact of combination antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2009,**28**:626-632.
263. Cassidy PM HK, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis* 2009,**49**:e124-e129.

264. van Ingen J HW, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D. The changing pattern of clinical Mycobacterium avium isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010,**14**:1176-1180.
265. J G. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2008,**133**:243-251.
266. Hatherill M HT, Whitelaw A, Tameris M, Mahomed H, Moyo S, Hanekom W, Hussey G. Isolation of non-tuberculous mycobacteria in children investigated for pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2006,**1**:e21.
267. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, *et al.* Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010,**53**:86-94.
268. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gurbindo Gutierrez D, Leon JA, Ramos JT, *et al.* Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis* 2006,**42**:862-869.
269. Guillen S, Garcia San Miguel L, Resino S, Bellon JM, Gonzalez I, Jimenez de Ory S, *et al.* Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med* 2010,**11**:245-252.
270. Punpanich W, Groome M, Muhe L, Qazi SA, Madhi SA. Systematic Review on the Etiology and Antibiotic Treatment of Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-infected Children. *Pediatr Infect Dis J* 2011,**30**:e192-e202.
271. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, Hadler JL, Harrison LH, Reingold AL, *et al.* Declining incidence of invasive Streptococcus pneumoniae infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995-2000. *J Infect Dis* 2005,**191**:2038-2045.
272. Gray DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. *Curr Opin Pulm Med* 2010,**16**:208-216.
273. Don M CM, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? *Acta Paediatr* 2010,**99**:1602-1608.
274. Michelow IC OK, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonem M, Mc Cracken GH Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004,**113**:701-707.
275. Kourtis AP, Bansil P, Posner SF, Johnson C, Jamieson DJ. 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**:e236-243.
276. Doerholt K, Duong T, Tookey P, Butler K, Lyall H, Sharland M, *et al.* Outcomes for human immunodeficiency virus-1-infected infants in the United Kingdom and Republic of Ireland in the era of effective antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006,**25**:420-426.

277. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Gattinara GC, *et al.* Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *AIDS* 2007,**21**:1607-1615.
278. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, *et al.* Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009,**58**:1-166.
279. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, *et al.* Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics* 2007,**120**:100-109.
280. Weinberg A, Dickover R, Britto P, Hu C, Patterson-Bartlett J, Kraimer J, *et al.* Continuous improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral therapy. *AIDS* 2008,**22**:2267-2277.
281. Weinberg A, Pahwa S, Oyomopito R, Carey VJ, Zimmer B, Mofenson L, *et al.* Antimicrobial-specific cell-mediated immune reconstitution in children with advanced human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004,**39**:107-114.
282. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews* 2007,**20**:133-163.
283. Subdirección General de Desarrollo. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo [http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/CMBD-2001.htm] *Conjunto Mínimo Básico de Datos. Hospitales de Insalud 2001* 2001.
284. Gil Prieto R, Alejandre CG, Meca AA, Barrera VH, de Miguel AG. Epidemiology of hospital-treated Salmonella infection; data from a national cohort over a ten-year period. *J Infect* 2009,**58**:175-181.
285. Gil-Prieto R G-GL, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine* 2011,**29**:412-416.
286. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG, *et al.* HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012,**60 Suppl 1**:S1-18.
287. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Coebergh JW. Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. *Eur J Cancer* 2006,**42**:2183-2190.
288. Dal Maso L, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003,**4**:110-119.

289. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, *et al.* Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008,**123**:187-194.
290. Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, Kollan C, Hoffmann C, van Lunzen J, *et al.* Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis* 2009,**200**:79-87.
291. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2007,**99**:962-972.
292. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008,**22**:301-306.
293. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, *et al.* Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009,**14**:1065-1074.
294. van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, McDonald AM, Law M, Kaldor JM, *et al.* Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS* 2009,**23**:2183-2190.
295. Kest H, Brogly S, McSherry G, Dashefsky B, Oleske J, Seage GR, 3rd. Malignancy in perinatally human immunodeficiency virus-infected children in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2005,**24**:237-242.
296. Resino S, Bellon JM, Gurbindo D, Ramos JT, Navarro M, Leon JA, *et al.* [Immunologic recovery after 2-years on HAART in vertically HIV-infected children]. *Med Clin (Barc)* 2002,**118**:601-604.
297. Silverberg MJ AD. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin Oncol* 2007,**19**:446-451.
298. Bedimo R. Non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008,**5**:140-149.
299. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* 2003,**112**:218-232.
300. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics* 2008,**121**:e1470-1477.
301. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire. In; 2008.
302. Billinger ME OK, Viboud C, de Oca RM, Steiner C, Holland SM, Prevots DR. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998–2005. *Emerg Infect Dis* 2009,**15**:1562-1569.
303. ECDC/WHO. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010. In; 2010.

304. ECDC/WHO. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control. In; 2011.
305. Diez M DA, Bleda MJ, Aldamiz M, Camafort M, Camino X, Cepeda C, Costa A, Ferrero O, Geijo P, Iribarren JA, Moreno S, Moreno ME, Labarga P, Pinilla J, Portu J, Pulido F, Rosa C, Santamaria JM, Telenti M, Trapiella L, Trastoy M, Viciano P. Prevalence of *M. tuberculosis* infection and tuberculosis disease among HIV-infected people in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007,**11**:1196 – 1202.
306. Castilla J GA, Guerra L, Pérez de la Paz J, Noguer I, Ruiz C, Belza MJ, Cañón J. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis at AIDS diagnosis in Spain: epidemiological differences and implications for control. *AIDS* 1997,**11**:1583-1588.
307. Daley CL GD. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010,**14**:665-671.
308. E T. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev* 2003,**16**:319 -354.
309. Marais BJ GR, Schaaf HS, Hesselring AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004,**8**:392-402.
310. Sánchez-Albisua I B-AF, Del Castillo F, Borque C, García-Miguel MJ, Vidal ML. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr Infect Dis J* 2002,**21**:49-53.
311. Newton SM BA, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008,**8**:498-510.
312. Muga R FI, Langohr K, de Olalla PG, Del Romero J, Quintana M, Alastrue I, Belda J, Tor J, Pérez-Hoyos S, Del Amo J; Spanish Multicenter Study Group of Seroconverters (GEMES). Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS* 2007,**21**:2521-2527.
313. Elenga N KK, Bonard D, Fassinou P, Anaky MF, Wemin ML, Dick-Amon-Tanoh F, Rouet F, Vincent V, Msellati P. Diagnosed tuberculosis during the follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire: ANRS 1278 study. *24* 2005,**12**.
314. Resino S, Sanchez-Ramon S, Bellon JM, Correa R, Abad ML, Munoz-Fernandez MA. Immunological recovery after 3 years' antiretroviral therapy in HIV-1- infected children. *AIDS* 2002,**16**:483-486.
315. Walls T SD. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. *J Infect* 2004,**48**:13-22.
316. Smyth AR, Barbato A, Beydon N, Bisgaard H, de Boeck K, Brand P, *et al.* Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J* 2010,**35**:247-265.
317. Dias J, Correia A, Queirós L. Community-acquired pneumonia and influenza hospitalisations in northern Portugal, 2000-2005. *Euro Surveill*

- 2007,**12**:Available online:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=726>
318. Steenhoff AP, Josephs JS, Rutstein RM, Gebo KA, Siberry GK, Gaur AH, *et al.* Incidence of and risk factors for community acquired pneumonia in US HIV-infected children, 2000-2005. *AIDS* 2011,**25**:717-720.
319. Hacimustafaoglu M CS. Candida infections in non-neutropenic children after the neonatal period. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011,**9**:923-940.
320. Neu N MM, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, Saiman L. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009,**28**:806-809.

