

# Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en niños. Marcadores clínicos e inmunológicos de progresión de la enfermedad

M.J. Mellado Peña, M.J. Cilleruelo Ortega, J. Villota Arrieta, M. García López, M.L. Pérez Jurado, G. Barreiro Casal, J. Veiga de Cabo<sup>1</sup>, P. Martín Fontelos

**Resumen.** *Objetivo.* Analizar el valor pronóstico de las manifestaciones clínicas y de los linfocitos CD4, en un grupo de niños infectados por VIH.

*Pacientes y métodos.* Estudio prospectivo durante 6 años de 37 niños infectados por VIH. Se analiza si existe asociación estadística entre variables clínicas y niveles de CD4 con la mortalidad, aplicando el método exacto de Fisher ( $p < 0,05$ ). Se realiza un análisis de supervivencia según las variables clínicas e inmunológicas, mediante curvas de Kaplan-Meier ( $p < 0,05$ ).

*Resultados.* Se asocian a mal pronóstico: infecciones bacterianas graves y recurrentes ( $p = 0,0001$ ), malnutrición ( $p = 0,0057$ ), infecciones oportunistas ( $p = 0,0008$ ) y desarrollo de SIDA ( $p = 0,0000$ ). El análisis de supervivencia demuestra menor probabilidad de sobrevivir, en casos con encefalopatía por VIH ( $p = 0,000053$ ) y mayor probabilidad de supervivencia ( $p = 0,07$ ) en los casos con neumonía intersticial linfoidea. Los valores de  $CD4 < 2DS/edad$ , se asociaron significativamente con mal pronóstico ( $p = 0,0017$ ).

*Conclusiones.* Hasta que nuevas técnicas, en especial viremia plasmática, estén al alcance de todos los profesionales que trabajan con niños infectados por VIH, la valoración pronóstica basada en el tipo de manifestación clínica, con o sin tratamiento, y en las cifras de linfocitos CD4, siguen siendo parámetros muy útiles tanto en la indicación de profilaxis y de tratamiento antirretroviral, como para valorar la evolución de esta enfermedad en niños.

*An Esp Pediatr 1997;47:363-368.*

**Palabras clave:** Clínica; CD4; Pronóstico; VIH; Niños.

## HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION IN CHILDREN. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF DISEASE PROGRESSION

**Abstract.** *Objective:* The aim of this study was to analyze the prognostic value of the clinical manifestations and of the lymphocyte CD4 count in a cohort of HIV infected children.

*Patients and methods:* We performed a prospective study in 37 HIV infected children during a 6 year period. We studied the statistical association between mortality and clinical and immunological parameters according to Fisher's test ( $p < 0,05$ ). We performed a survival analysis according to Kaplan-Meier curves ( $p < 0,05$ ).

*Results:* We have found that a high risk of mortality is associated with: recurrent and severe bacterial infections ( $p = 0,0001$ ), failure to thrive ( $p = 0,0057$ ), opportunistic infections ( $p = 0,0008$ ) and AIDS ( $p < 0,0001$ ). The survival analysis has shown a low probability of

survival in HIV-encephalopathy ( $p = 0,000053$ ) and high in one case of lymphocytic interstitial pneumonia ( $p = 0,07$ ). An age-related CD4 count less than 2 SD was associated significantly with a bad prognosis ( $p = 0,0017$ ).

*Conclusions:* The clinical manifestations and age-matched CD4 count continue being good surrogate markers for the indication of prophylaxis, antiretroviral treatment and as prognostic values of the disease in HIV infected children until new techniques, especially plasma viremia, can be widely available.

**Key words:** Clinical manifestations. CD4. Prognostic. HIV. Children.

## Introducción

Desde que se describieron los primeros casos de SIDA pediátrico<sup>(1,2)</sup> hasta la actualidad, el concepto de la enfermedad por VIH en la infancia ha sufrido modificaciones. Las primeras descripciones en niños correspondían a casos graves de SIDA establecido y con una elevada mortalidad<sup>(3,4)</sup>. Posteriormente la aparición de nuevas técnicas de diagnóstico precoz, PCR y cultivo de virus<sup>(5,6)</sup>, han permitido reconocer a los niños infectados en el período asintomático de la enfermedad y poder iniciar la profilaxis y los tratamientos más precozmente, con lo que se ha prolongado la supervivencia.

En los últimos años la identificación de marcadores pronósticos ha sido uno de los mayores avances en esta enfermedad, ya que de alguna manera se puede predecir la evolución del paciente. Son los marcadores virológicos, viremia plasmática, fenotipo viral y resistencia a antirretrovirales, los más novedosos y los que parecen determinar las directrices futuras, tanto de progresión de la enfermedad como de indicación de terapia antirretroviral o eficacia de la misma<sup>(7-9)</sup>.

La viremia plasmática es el marcador por excelencia, tanto de pronóstico como de manejo de la infección por VIH en adultos<sup>(7)</sup>. En niños, aunque parece ser un parámetro indiscutible en cuanto a valor pronóstico, es muy difícil establecer el dintel, especialmente en los primeros 2 años de vida, ya que en esta época sería más el reflejo de la infección aguda que de la viremia real estable del paciente infectado<sup>(10)</sup>, por tanto, las directrices pronósticas o de inicio de tratamiento en niños, en base a la viremia están, pues, aún por determinar.

No todos los pediatras que manejan niños infectados por VIH pueden acceder a esta nueva tecnología, disponible sólo en Centros de referencia, tanto por su elevado coste como por el

Instituto de Salud Carlos III. Centro de Investigación Clínica, Servicio de Pediatría. <sup>1</sup>Centro Nacional de Epidemiología. Madrid.

*Correspondencia:* Dra. María José Mellado Peña. Instituto de Salud Carlos III. CIC. Servicio de Pediatría. C/ Sinesio Delgado, 10-12. 28029 Madrid

*Recibido:* Septiembre 1996

*Aceptado:* Mayo 1997

personal altamente cualificado que se necesita. Por otro lado, las recomendaciones actuales en Europa y Estados Unidos para niños con esta enfermedad, en cuanto a profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*, administración de gammaglobulinas, indicación de terapia antirretroviral o modificaciones en la misma, se guían por parámetros clínicos e inmunológicos<sup>(11-13)</sup> y hasta el momento no se han dictado normas en base a parámetros virológicos.

En este estudio demostramos que el tipo de manifestación clínica y los valores absolutos de CD4 referidos a la edad son parámetros muy útiles en cuanto al pronóstico de la enfermedad y a la indicación de profilaxis o tratamientos específicos en niños infectados por VIH.

## Material y métodos

Durante un período de 6 años (enero 1989-diciembre 1994) realizamos un estudio prospectivo en 37 niños diagnosticados de infección por VIH. Se utilizó la clasificación del CDC para el SIDA pediátrico de abril-1987<sup>(14)</sup>. Mediante revisiones trimestrales programadas realizamos valoración clínica y estudio nutricional, utilizando como indicadores los percentiles de peso, talla y peso/talla y el índice nutricional de McLaren<sup>(15)</sup> y se determinan poblaciones linfocitarias: CD4, CD8 y CD4/CD8 por citometría de flujo; en niños asintomáticos sin tratamiento las determinaciones se realizan semestralmente.

Todos los casos se incluyen en el programa de vacunación para niños VIH. Se inicia profilaxis con cotrimoxazol si los CD4 < 200/mm<sup>3</sup> en > 6 años o CD4 < percentil 3 en < 6 años<sup>(11)</sup>. Los niños reciben gammaglobulina intravenosa a 400 mg/kg/cada 4 semanas, si presentan infecciones bacterianas recurrentes.

En casos con síntomas clínicos o deterioro inmunológico, se administró terapia antirretroviral. El tratamiento de elección fue en todos los casos zidovudina (ZDV) en monoterapia a 720 mg/m<sup>2</sup>/día en 3 dosis. Los pacientes que mostraron progresión de la enfermedad o deterioro inmunológico severo a pesar de ZDV, cambiaron el tratamiento por didanosina (ddI) en monoterapia a 200 mg/m<sup>2</sup>/día en 2 dosis. Los niños con encefalopatía que recibieron ZDV y progresaron clínica o inmunológicamente recibieron terapia combinada, ZDV + ddI, a las mismas dosis que en monoterapia.

**Análisis estadístico:** La asociación entre parámetros clínicos, inmunológicos y mortalidad se analizó mediante el test exacto de Fisher (valor significativo de la  $p < 0,05$ ) con intervalo de confianza al 95%, según el método exacto de Cornfield utilizando el programa Epilog Plus Package<sup>(16)</sup>.

Se realiza un análisis de supervivencia por el método de Greenwood, mediante curvas de Kaplan-Meier, con significación estadística (valor de la  $p < 0,05$ ) por la prueba de Long-Rank (Mantel y Haensel para tablas estratificadas)<sup>(17)</sup>.

## Resultados

Se estudian 37 niños infectados por VIH con un período de seguimiento entre 8-87 meses y tiempo medio 38,7 ± 24 m.DS. Cuatro pacientes se infectaron a través de hemoderivados con-

Tabla I Análisis estadístico de la asociación de la mortalidad con: Tipo de manifestación clínica y valores de CD4. Método exacto de Fisher ( $p < 0,05$ )

Evento	Sí/No	Vivos	Muertos	RR	IC 95%	p
IB	23/14	8	15	Indefinido	4,40-0,00	0,0001*
NIL	11/26	8	3	0,44	0,06-2,43	0,48
IO	12/25	2	10	20,00	2,69-219,0	0,0008*
E	7/30	3	4	2,30	0,32-18,36	0,56
MN	24/13	10	14	16,80	1,79-768,0	0,0057*
CD4 < 2DS	26/11	11	15	Indefinido	2,59-0,00	0,0017*
SIDA	19/18	4	15	Indefinido	9,64-0,00	0,0000*

*IB: Infecciones bacterianas graves y recurrentes; NIL: Neumonía intersticial linfoide; IO: Infecciones oportunistas; E: Encefalopatía severa por VIH; MN: Malnutrición; CD4 < 2DS: Valores de CD4 para la edad < 2DS; RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.*

taminados por VIH y 33 a través de la vía vertical. La edad media de los niños fue de 3,9 años ± 3,6 a.DS, con un rango entre 3 meses y 14 años; 21 son niños y 16 niñas.

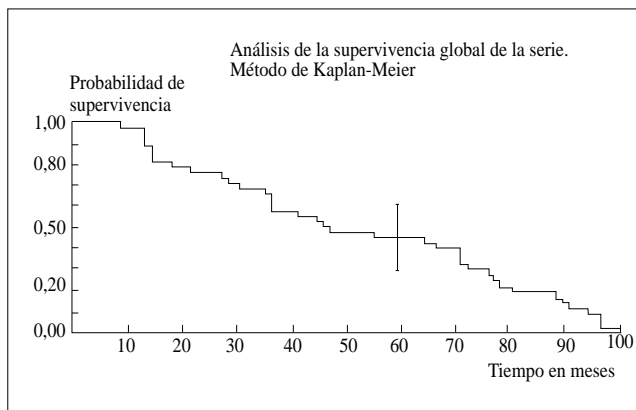
Según la clasificación del CDC de abril 1987<sup>(14)</sup> al inicio del estudio 8 casos estaban en la clase P1 (infección asintomática) y 29 en la clase P2 (infección sintomática); al evolucionar tres niños pasaron de la clase P1 a P2 y al final del estudio sólo cinco pacientes permanecen asintomáticos.

Las manifestaciones clínicas han sido: Malnutrición (MN) 24 (65%), infección bacteriana (IB) 23 (62%), infecciones oportunistas (IO) 12 (32%), neumonía intersticial linfoide (NIL) 11 (30%), encefalopatía severa 7 (19%).

La mitad de los niños malnutridos presentaban una MN severa con un índice nutricional < 70%. Solamente se han considerado como infecciones bacterianas las sepsis, bacteriemias documentadas y neumonías. Doce niños presentaron IO, con un total de 22 episodios, lo que supone una media de 1,8 episodios/niño: 5 diarrea crónica por *Cryptosporidium*, 4 síndrome mucocutáneo crónico, 3 *Mycobacterium avium*, 3 neumonía por *Pneumocystis carinii*, 2 herpes zoster recurrente, 2 esofagitis por *Candida*, 1 citomegalovirus diseminado, 1 retinitis por citomegalovirus, 1 varicela crónica.

Al inicio del estudio, 13 niños (35%) presentaban cifras de CD4 < 2DS para la edad; al final del seguimiento 26 casos (70%) mostraban valores de CD4 bajos para la edad y sólo 11 niños mantenían las cifras de CD4 en rango de normalidad.

Veintiocho niños con síntomas (75%) se trataron con anti-retrovirales y ninguno de los 9 asintomáticos recibió tratamiento. Inicialmente a los 28 niños tratados se les administró monoterapia con ZDV y de ellos 15 se mantuvieron con este tratamiento a lo largo de todo el estudio. En 10 casos, a pesar de ZDV se observó progresión de la enfermedad o deterioro inmunológico severo y se cambió a ddI en monoterapia, tres pacientes con en-



**Figura 1.** Supervivencia global de la serie: Al año del diagnóstico siguen vivos el 95%, a los 3 años el 55% y a los 5 años viven el 45% de

cefalopatía previa y tratamiento con ZDV mostraron progresión clínico-inmunológica y se asoció ddi a la ZDV en terapia combinada.

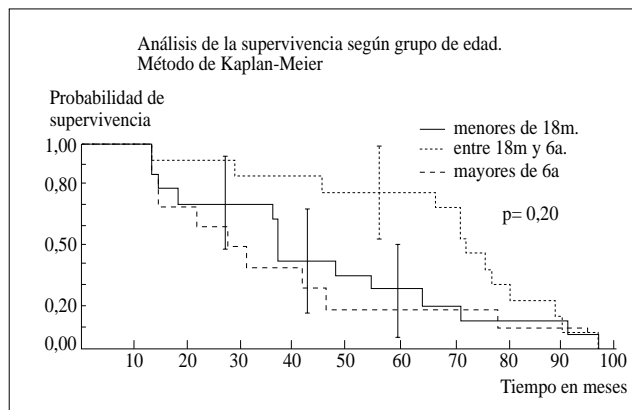
Durante el seguimiento 19 niños (51%) desarrollaron SIDA según los criterios del CDC para el SIDA pediátrico<sup>(18)</sup>. A lo largo del estudio 15 pacientes (40%) han fallecido.

Se analiza si existe asociación entre «mortalidad» como variable independiente, con el resto de las variables, aplicando el método exacto de Fisher (Tabla I). Hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre mortalidad e IB ( $p = 0,0001$ ), mortalidad e IO ( $p = 0,0008$ ), mortalidad y MN ( $p = 0,0057$ ), mortalidad y valores bajos de CD4/referidos a la edad ( $p = 0,0017$ ) y mortalidad y desarrollo de SIDA ( $p = 0,0000$ ).

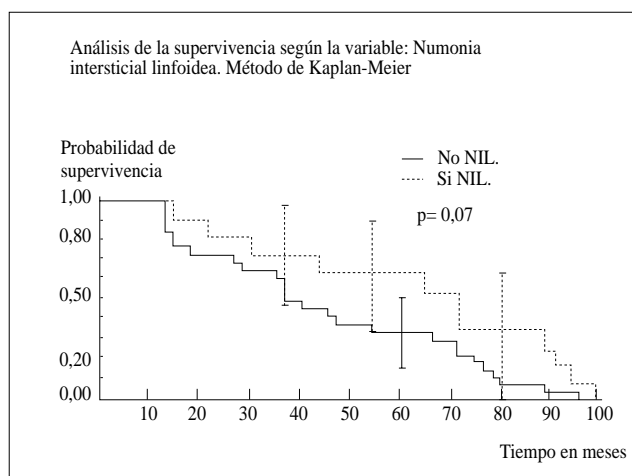
Se realiza un estudio de la supervivencia según curvas de Kaplan-Meier. En la curva de supervivencia global de la serie encontramos una caída paulatina de la probabilidad de supervivencia, de tal modo que al año de seguimiento siguen vivos el 95%, a los 3 años el 55% y a los 5 años viven el 45% de los niños (Fig. 1). No hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia en cuanto al sexo.

Estratificamos a los niños, según la edad al diagnóstico, en tres grupos: < 18 meses, 18 m-6 a y > 6 años. A pesar de no encontrar diferencias significativas, observamos una menor probabilidad de supervivencia en el grupo de < 18 meses; pasada esta época hay un período en el que dicha probabilidad aumenta, para volver a disminuir en los > 6 años, acorde con el mayor período de evolución de la enfermedad. Así, a los 5 años del seguimiento la supervivencia es del 18% en el grupo de < 18 meses, del 85% en los niños entre 18 m-6 a y del 30% en los > 6 años (Fig. 2).

Realizamos un análisis de supervivencia según las variables clínicas, encontrando como única variable asociada con mayor probabilidad de supervivencia, la NIL. En el corte realizado a los 5 años de iniciado el estudio la supervivencia en niños con NIL es del 65% frente al 35% en los niños que no han desarrollado esta enfermedad, con un valor de  $p = 0,07$ , muy cerca de la significación estadística, que quizá puede atribuirse a la es-



**Figura 2.** Supervivencia según el grupo de edad: A los 5 años del seguimiento, la supervivencia es del 18% en los < 18 meses, del 85% en los de 18 meses-6 años y del 30% en los > 6 años.

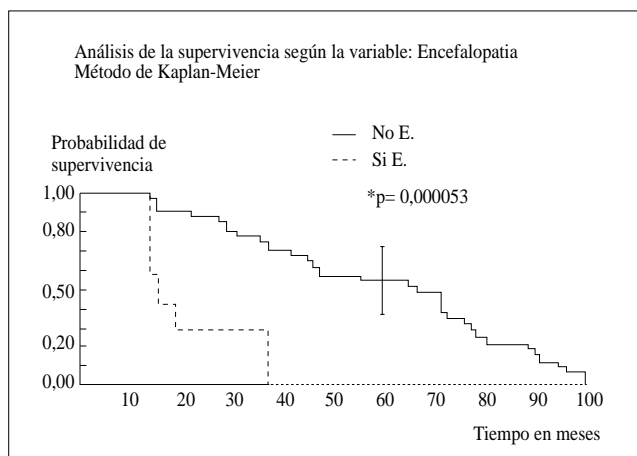


**Figura 3.** Curvas de supervivencia según la variable clínica neumonía intersticial linfoidea: A los 5 años del diagnóstico, la probabilidad de supervivencia de los niños con NIL es del 65%, frente al 35% en los niños que no la presentan.

casa potencia de la muestra (Fig. 3). Al realizar el análisis de la supervivencia según la variable encefalopatía severa, encontramos una menor probabilidad con significación estadística ( $p = 0,000053$ ) en los niños que la presentaban; de tal manera que el 100% de los niños con encefalopatía han fallecido a los 36 meses del diagnóstico de la misma, mientras que en este mismo punto de corte, la supervivencia de los niños sin encefalopatía es de un 70% (Fig. 4).

## Discusión

Las publicaciones aparecidas en la década de los 80 sugerían que el tiempo medio de supervivencia de los niños infectados por VIH verticalmente, se situaba entre los 3-5 años<sup>(19,20)</sup>. Actualmente se calcula una mediana de supervivencia para estos pacientes de 8-9 años<sup>(21,22)</sup>. Sin embargo, un handicap que todavía es muy importante es poder predecir qué niños evolucio-



**Figura 4.** Curvas de supervivencia según la variable encefalopatía severa por VIH: A los 36 meses del diagnóstico han fallecido el 100% de los niños con encefalopatía y permanecen vivos el 70% de los niños que no la presentan.

narán más precozmente, sobretodo por la posibilidad creciente de nuevas terapéuticas.

Se sabe que aquellos niños que presentan cultivo de virus positivo en la primera semana de vida o que manifiestan una antigenemia p24 elevada, posiblemente infectados intraútero, van a evolucionar peor que aquellos casos que se infecten al final de la gestación o durante el parto, en los que el cultivo tarda semanas o meses en positivizarse y presentan antigenemia persistentemente negativa<sup>(23)</sup>. Fuera de este período neonatal, son el fenotipo viral, el desarrollo de resistencia genotípica a anti-retrovirales y en especial la viremia plasmática los marcadores pronósticos más útiles en esta enfermedad<sup>(7-9)</sup>. Sin embargo, hasta que esta tecnología esté disponible y junto con ella los marcadores clínicos e inmunológicos siguen siendo de gran utilidad.

En este trabajo demostramos que los marcadores clásicos de progresión de la infección por VIH en niños: período de debut de la enfermedad, manifestaciones clínicas y valores absolutos de CD4 corregidos para la edad, se correlacionan con la progresión de la enfermedad y son todavía buenos indicadores del manejo de niños infectados por VIH.

La mortalidad es el parámetro más inequívoco de mal pronóstico de la enfermedad. En nuestra serie, el 40% de los niños fallecieron durante el estudio y hemos relacionado la mortalidad con cada una de las variables estudiadas, considerándolas así como un factor asociado o no a mal pronóstico.

La curva global de supervivencia de nuestra serie es superponible a las publicadas por otros autores<sup>(24)</sup>, algo menos de la mitad de los niños permanecen vivos a los 5 años del diagnóstico. No hay diferencias en cuanto al sexo. En las curvas de supervivencia por edad, vemos menor probabilidad de supervivencia en los < de 18 meses, lo cual coincide con lo descrito previamente sobre el patrón de debut precoz de la enfermedad y mal pronóstico<sup>(23)</sup>.

Con la introducción del cotrimoxazol profiláctico y las gam-

maglobulinas, se han disminuido de forma evidente las infecciones bacterianas<sup>(11,12)</sup>, con lo cual es difícil valorar este parámetro dentro del contexto de progresión de la enfermedad. La aparición de dos o más IB graves en dos años se ha asociado con frecuencia con evolución menos severa que en el caso de otros eventos tales como IO, considerándose como un marcador de pronóstico intermedio, ya que aparecen habitualmente en estadios precoces, cuando el sistema inmune todavía está conservado<sup>(25,26)</sup>.

En nuestro estudio un elevado número de casos (62%) presentaron IB, a pesar de medidas profilácticas. La aparición de estas IB se ha asociado con mayor mortalidad de forma significativa con una  $p < 0,01$ ; comportándose en nuestros casos como un factor de mal pronóstico, aunque el análisis de supervivencia no mostró diferencias significativas.

La aparición de IO en estos niños ensombrece el pronóstico y aumenta la mortalidad<sup>(27)</sup>. La IO más frecuente en el niño es la neumonía por *Pneumocystis carinii*, siendo un marcador independiente de mal pronóstico y corta supervivencia<sup>(28)</sup>; en nuestra serie, también se asoció con mal pronóstico y los tres niños que la presentaron fallecieron tempranamente tras el cuadro agudo. Las otras IO se asocian también con progresión de la enfermedad y mayor mortalidad en niños<sup>(29)</sup>. En nuestra serie encontramos asociación estadísticamente significativa entre mortalidad e IO con un valor de  $p < 0,01$ .

En la infección por VIH pediátrica, la aparición de encefalopatía es un criterio definitorio de SIDA y por lo tanto, un signo de mal pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad. Es un marcador independiente de escasa supervivencia, asociándose con un mayor descenso de los niveles de CD4 y una mayor mortalidad<sup>(30)</sup>. En nuestro grupo de niños hemos encontrado menor probabilidad de supervivencia entre los niños con encefalopatía por VIH con significación estadística y valor de  $p < 0,01$ .

La asociación entre la malnutrición en la infección sintomática por VIH y progresión de la enfermedad se ha documentado en series pediátricas<sup>(31)</sup>. La falta de medro en estos niños es una variable que se asocia independientemente de las demás con el pronóstico de la enfermedad<sup>(32)</sup>. En nuestro estudio encontramos asociación significativa entre malnutrición y mortalidad con un valor de  $p < 0,01$ .

El desarrollo de SIDA establecido es un factor determinante de mala evolución, asociándose con un pronóstico sombrío y una elevada mortalidad<sup>(33)</sup>. Al igual que lo descrito en la literatura, hemos podido demostrar este hecho en el grupo de niños estudiado, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de SIDA y mortalidad con un valor de  $p < 0,01$ .

La NIL, es una entidad propia de la infección por VIH en niños, que se relaciona con progresión más lenta de la enfermedad y mayor supervivencia, que oscila entre 54 y 95 meses según los autores<sup>(34)</sup>. En nuestra serie, el desarrollo de NIL, con una mediana de supervivencia de 61 meses, se asocia con menor mortalidad y en las curvas de Kaplan-Meier muestra mayor

probabilidad de supervivencia. Es decir, que el desarrollo de NIL en un niño infectado por VIH es un parámetro de buen pronóstico.

El valor absoluto de CD4/edad, es un marcador pronóstico independiente de progresión a SIDA en niños y en particular de la aparición de IO<sup>(35)</sup>. Coincidimos con estos datos, en cuanto a relacionar descenso de CD4/edad, con aparición de IO y mortalidad. Encontramos asociación significativa entre valores de CD4/mm<sup>3</sup> < 2DS/edad y mortalidad con p < 0,01 y diferencias ostensibles en las curvas de supervivencia y menor probabilidad de sobrevivir en niños con valores bajos de CD4.

En este estudio demostramos que las variables: IB, IO, MN, encefalopatía por VIH y desarrollo de SIDA se asocian significativamente con mayor mortalidad o menor probabilidad de supervivencia, siendo, por tanto, marcadores de progresión y mal pronóstico de esta enfermedad en niños; el desarrollo de NIL, por el contrario, se comporta como parámetro de buen pronóstico en estos enfermos. Hasta que los nuevos marcadores virológicos estén disponibles, la clínica y los CD4, siguen siendo muy útiles en el manejo de niños infectados por VIH.

## Agradecimientos

Agradecemos a todo el personal del Servicio de Pediatría su extraordinaria labor profesional y humana, en la atención de estos enfermos y sus familias, al Dr. Jorge Veiga, por su valiosa colaboración en el estudio estadístico y especialmente a los niños, a los que siempre recordaremos.

## Bibliografía

- 1 Anonimous. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants in New York, New Jersey. California. *MMWR* 1982; **31**:665-667.
- 2 Oleske J, Minneford A, Cooper A y cols. Immunodeficiency syndrome in children. *JAMA* 1983; **249**:2345-2348.
- 3 Fallon J, Eddy J, Weiner L, Pizzo P. Human immunodeficiency virus infection in children. *J Pediatr* 1989; **114**:1-29.
- 4 Scott GB, Hutto C, Makuch RW y cols. Survival in children with perinatally acquired immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; **321**:1791-1796.
- 5 Rogers MF, Qu CY, Rayfield M y cols. Use of polymerase chain reaction for early detection of the proviral sequences of human immunodeficiency virus infants born to seropositive mothers. *N Engl J Med* 1989; **320**:1637-1642.
- 6 Krivine A, Yakudima A, Lemay M y cols. A comparative study of virus isolation, polymerase chain reaction, and antigen detection in children of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1990; **116**:372-376.
- 7 Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P y cols. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; **272**:1167-1170.
- 8 Nielsen C, Pederson C, Lundgren JD y cols. Biological properties of HIV isolates in primary HIV infection: consequences for the subsequent course of infection. *AIDS* 1993; **7**:1035-1040.
- 9 Tudor-Williams G, Saint-Clair MH, McKinney RE y cols. HIV-1 sensitivity to zidovudine and clinical outcome in children. *Lancet* 1992; **339**:15-18.
- 10 Shearer WT, Quinn T, La Russa P y cols. para el NIAID/NICHD/NIDA. Women and Infants Transmission Study. Suppl. LB.Th.B.910. XI International Conference on AIDS. Vancouver. Julio, 7-12 1996.
- 11 Simonds RJ, Lindergreen ML, Thomas P y cols. Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia among children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection in The United States. *N Engl J Med* 1995; **332**:786-790.
- 12 The National Institute of Child Health and Human Development. Intravenous Immunoglobuline Study Group: Intravenous immunoglobuline for the prevention of bacterial infection in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; **325**:73-80.
- 13 Working Group on Antiretroviral Therapy Pediatric Resource Centre. Antiviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:513-522.
- 14 Centers for Diseases Control. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR* 1987; **36**:225-236.
- 15 De José MI, Mellado MJ, Fernández P y cols. Aspectos nutricionales del SIDA pediátrico. Valoración del estado nutricional y suplementación dietética. En: Premios Nutrición Infantil 1991. Barcelona: Ed. Nestlé; págs. 9-52.
- 16 Epilog Plus Package, Epicenter Software. Pasadena. 91109 USA.
- 17 Mantey y Hansel. Para tablas estratificadas. Presta PC. Fondo de investigaciones sanitarias (FIS). Madrid.
- 18 Centers for Diseases Control. Revision of case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; **36**:142-145.
- 19 Rogers MF, Thomas PA, Starcher ET y cols. Acquired immunodeficiency syndrome in children: report of The Centers for Diseases Control National Surveillance, 1982 to 1985. *Pediatrics* 1987; **79**:1008-1014.
- 20 Krasinski K, Borkowsky W, Bonks S y cols. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescent. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:216-220.
- 21 Tovo PA, De Martino M, Gabiano C, y The Italian Register for HIV infection in children. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1992; **339**:1249-1253.
- 22 Schragr LK, Young JM, Fowler MG y cols. Long-term survivors of HIV-1 infection. Definitions and research challenges. *AIDS* 1994; **8**(Suppl 1):5095-5108.
- 23 Bryson Y, Luzurriaga K, Sullivan JL y cols. Proposed definition for in-utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992; **327**:1246-1247 (Letter).
- 24 Blanche S, Tardieu M, Duliege AM y cols. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990; **114**:1210-1215.
- 25 Krasinski K, Borkowsky W, Bonks S y cols. Bacterial infection in human immunodeficiency virus infected children. *Ped Infect Dis* 1988; **7**:323-329.
- 26 Andiman WA, Mezger J, Shapiro E. Invasive bacterial infection in children born to women infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1994; **124**:846-852.
- 27 Bernstein LJ, Bye MR, Rubinstein A. Prognostic factor and life expectancy in children with Acquired Immunodeficiency Syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Dis Child* 1989; **143**:775-778.
- 28 Turner BJ, Deniso M, Express SC y cols. Survival experience of 789 children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:310-320.

- 29 Gradon JD, Timpone JG, Schnittman M. Emergence of unusual opportunistic pathogens in AIDS: A review. *Clin Infect Dis* 1992; **15**:134-157.
- 30 Belman AL. Acquired immunodeficiency syndrome and the child's central nervous system. *Pediatr Clin North Am* 1992; **39**:691-715.
- 31 Brettler DB, Forsberg A, Bolivar F, Sullivan J. Growth failure as a prognostic indicator for progression to acquired immunodeficiency syndrome in children with hemophilia. *J Pediatr* 1990; **117**:584-588.
- 32 McLoughlin LC, Nord KS, Josh W, Oleske JM, Connors EM. Severe gastrointestinal involvement in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; **6**:521-524.
- 33 Pizzo PA, Wilfert CA y The Pediatric AIDS Siena Workshop II. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. *J AIDS* 1995; **8**:30-44.
- 34 Thomas P, Singh T, Williams R, Blum S. Trends in survival for children reported with maternally transmitted acquired immunodeficiency syndrome in New York City, 1982 to 1989. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:676-677.
- 35 McKinney RE, Wilfert CM. Lymphocyte subsets in children younger than 2 years old: normal values in a population at risk for human immunodeficiency virus infection and prognostic application to infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:639-644.