



ORIGINAL

## Identificación de las diferentes variantes genéticas del VIH-1 en niños de procedencia no española

R. Piñeiro Pérez<sup>a,\*</sup>, M.J. Mellado Peña<sup>a</sup>, A. Holguín<sup>b</sup>, M.J. Cilleruelo<sup>a</sup>,  
M. García Hortelano<sup>a</sup>, J. Villota<sup>a</sup> y P. Martín Fontelos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Carlos III, Madrid, España

<sup>b</sup>Laboratorio de Epidemiología Molecular del VIH-1, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 4 de marzo de 2008; aceptado el 1 de agosto de 2008

### PALABRAS CLAVE

VIH-1;  
Subtipos distintos del B;  
Recombinantes;  
Variabilidad genética;  
Niños

### Resumen

**Introducción:** la prevalencia de las nuevas infecciones por subtipos distintos de B del VIH-1 y recombinantes entre subtipos del VIH-1 se está incrementando en Europa occidental. Esto se debe principalmente a los movimientos migratorios desde zonas donde estas variantes genéticas son endémicas. Existe una amplia base teórica sobre la probablemente peor respuesta inmunoviológica de los subtipos distintos de B del VIH-1, pero esto no se ha demostrado en la experiencia clínica.

**Objetivos:** identificar las diferentes variantes genéticas del VIH-1 y su evolución clínica en una serie de niños infectados por VIH-1 de procedencia no española.

**Pacientes y método:** estudio retrospectivo de las historias clínicas y caracterización del subtipo del VIH-1 en 12 pacientes infectados entre enero de 1988 y diciembre de 2006, menores de 18 años al diagnóstico y de procedencia no española.

**Resultados:** se aisló un subtipo del VIH-1 distinto de B en 5 (42%) niños: el recombinante CRF2\_AG se aisló en 3 casos (Guinea Ecuatorial), el subtipo C en 1 (Guinea Ecuatorial) y el recombinante CRF13\_cpx en 1 (India).

**Discusión:** debido al aumento creciente de la inmigración y de las adopciones internacionales, es previsible que asistamos a un incremento en el número de infecciones pediátricas por VIH-1 de subtipos distintos de B y recombinaciones del VIH-1. La caracterización del subtipo genético del VIH-1 debería realizarse dentro de la rutina clínica en niños infectados o expuestos al VIH-1 cuyo origen sea de áreas geográficas con alta prevalencia de subtipos distintos del B. Estudios con un mayor número de pacientes

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roipineiro@telefonica.net (R. Piñeiro Pérez).

permitirían detectar, en caso de que las hubiera, diferencias en la evolución clínica, inmunológica y virológica.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

HIV-1;  
Non-B subtypes;  
Genetic variability;  
Children;  
Recombinants

## HIV-1 genetic variability in non Spaniard infected children

### Abstract

**Introduction:** The prevalence of HIV-1 non-B subtypes (HIV-NBS) is increasing in Europe, because of emigration from countries where genetic variants are endemic. Although HIV-NBS could have a different clinical evolution and could respond differently to antiretrovirals (AR) than B-subtypes, these variant's response remain undocumented.

**Aims:** To identify HIV-1 genetic variants and to determine clinical evolution in a non-Spaniard children infected with HIV-1.

**Patients and method:** Children with HIV-1 infection from endemic countries were tested for HIV-1 subtypes between 1-1-1988 and 31-12-2006. Twelve children less than 18 years old and born abroad were selected.

**Results:** HIV-NBS were isolated in 5 children (42%): CRF2\_AG recombinant in 3 cases (Equatorial Guinea), Subtype C in one (Equatorial Guinea) and CRF13\_cpx in last one (India).

**Discussion:** Because of the increasing frequency of patients with HIV-NBS and their unknown long-term evolution, all children from endemic countries should be tested for HIV subtypes. We believe new studies with more patients during longer times could reveal differences in these patient's clinical, immunological and virological evolution.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece al género de los lentivirus. Se han identificado dos tipos que infectan a humanos: VIH-1 y VIH-2. El primero es el más extendido y causa el 99% de los casos de infección en el mundo. El segundo, muy poco frecuente, tiene menor capacidad replicativa, es menos transmisible y presenta periodos de latencia clínica más largos<sup>1,2</sup>.

El VIH-1, según su homología genética, se ha clasificado en tres grandes grupos: M (*main* o principal), O (*outlier*) y N (*no M no O*). Los virus más prevalentes pertenecen al grupo M, y se subdividen en nueve subtipos denominados con letras (A, B, C, D, F, G, H, J y K). Los grupos O y N presentan baja prevalencia, y se encuentran principalmente en África subsahariana occidental<sup>1,3</sup>.

La secuencia genética en un mismo subtipo varía entre el 2 y el 20% de los 9.800 nucleótidos de cada una de las dos cadenas de ARN que constituyen en genoma viral. Incluso las cepas que infectan a un mismo individuo no son idénticas entre sí. Se ha observado que algunos aislados de VIH-1 no pueden ser considerados subtipos «puros», sino recombinantes entre dos o más subtipos, y pueden ser formas circulantes recombinantes (CRF), de las que hasta el momento se conoce al menos treinta y cuatro<sup>4</sup>, o formas recombinantes únicas (URF). Cada tipo de CRF presenta puntos comunes de recombinación concretos y se han identificado en más de tres pacientes no relacionados de forma epidemiológica. Los URF presentan puntos de recombinación entre subtipos diferentes de los observados

en las CRF y se han encontrado principalmente en uno o dos individuos aislados<sup>1,3</sup>.

En España<sup>5</sup>, hasta diciembre de 2007, se han registrado 170 infecciones por VIH-2, 5 infecciones por grupo O y ninguna por grupo N. Por lo tanto, la mayoría de las cepas que circulan en España, al igual que en el resto del mundo, pertenecen al grupo M del VIH-1. El subtipo B continúa siendo el predominante en países industrializados, entre ellos los de Europa occidental y Norteamérica, pero también en África del norte. El resto de los subtipos distintos del B y los recombinantes son mayoritarios en países en vías de desarrollo, sobre todo en África subsahariana, donde se acumula el mayor porcentaje de los más de 36 millones de infectados<sup>6</sup>.

La prevalencia de los subtipos distintos del B en países industrializados está aumentando<sup>1,7-11</sup> debido a los movimientos migratorios. Se estima que actualmente entre el 5 y el 50% de las nuevas infecciones en Europa occidental están causadas por subtipos distintos del B, incluida la población nativa. Los porcentajes son mayores del 90% si sólo se considera a la población infectada procedente del área subsahariana. La presencia de estas cepas, por lo tanto, favorece el aumento de infecciones mixtas<sup>1,7,12</sup> incluso en nuestro país<sup>13</sup>. En España, las cepas distintas de B más frecuentes son el subtipo G y el recombinante CRF02\_AG, la mayoría en pacientes procedentes de África central y occidental<sup>14-16</sup>. No sólo existen recombinantes entre los subtipos del VIH-1, sino que también se han detectado entre VIH-1 y VIH-2, entre los grupos M y O del VIH-1 e incluso entre distintas CRF. Para el VIH-2 se han descrito ocho

subtipos (A, B, C, D, E, F, G y H), de los que el subtipo A es el más frecuente y se encuentra sobre todo en África occidental<sup>3</sup>.

El subtipo del que se tiene más información es el B, tanto de sus características biológicas como de su respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA). Los datos sobre los subtipos distintos del B, su transmisibilidad, el curso de la infección o la respuesta a TARGA son aún escasos; incluso los métodos de cuantificación de la viremia actuales podrían presentar falsos negativos a la hora de detectar los subtipos distintos del B o infravalorar los valores de carga viral<sup>17,18</sup>. Por lo tanto, la presencia de subtipos distintos del B tiene implicaciones no sólo epidemiológicas, sino también clínicas<sup>19</sup>.

Un punto más añadido al problema de los subtipos distintos del B es la dificultad del diagnóstico a escala molecular, requerido en niños menores de 18 meses, ya que se emplean técnicas de amplificación del material genético que no incluyen todos los *primers*; es decir, oligonucleótidos que sean capaces de amplificar todos estos subtipos distintos del B y recombinantes. Esto es especialmente importante en el diagnóstico de la infección por transmisión vertical de niños procedentes de zonas endémicas en estas variantes, donde la infección por el VIH-1 puede pasar inadvertida si sólo se utilizan los *primers* estándar de diagnóstico basados en secuencias que amplifican virus del subtipo B.

La variabilidad genética del VIH-1 podría influir en la respuesta al TARGA por diferentes mecanismos, pero los estudios de su impacto real en la práctica clínica son escasos<sup>1,20,21</sup>. En general, los estudios realizados en países donde los subtipos distintos del B son mayoritarios muestran una tasa de respuesta equivalente a la que se obtiene en los países desarrollados, al menos durante los primeros 12 meses de tratamiento<sup>1,20-24</sup>. No se ha encontrado evidencia de una peor respuesta virológica e inmunológica en los subtipos distintos del B, pese a la amplia base teórica que sustenta esta posibilidad. La peor evolución se apoyaría en el hecho de que estas variantes presentan de manera natural polimorfismos naturales o mutaciones en posiciones de la proteasa (PR) y de la retrotranscriptasa (RT) del virus, implicadas en resistencia secundaria a fármacos antirretrovirales utilizados actualmente en el tratamiento<sup>1,25-27</sup>. Es necesario recordar que polimorfismos naturales en la PR y la RT de virus del grupo O y del VIH-2 han hecho que estas variantes sean resistentes de manera natural a los fármacos antirretrovirales (AR) no análogos de los nucleósidos (NNRTI). Además, el VIH-2 es resistente al inhibidor de la fusión enfuirtida por la presencia de polimorfismos naturales asociados a resistencia en la glucoproteína viral gp41. No hay evidencia clínica que nos pueda ayudar a determinar si existe un tratamiento óptimo para los distintos subtipos del VIH-1, pero hay numerosos trabajos que demuestran que ciertos polimorfismos naturales en algunos subtipos distintos del B se relacionan con las vías de resistencia seguidas, el tiempo de aparición de las mutaciones de resistencia, la susceptibilidad a fármacos *in vitro*, la interpretación de algoritmos de resistencia y el *fitness* o capacidad replicativa viral, entre otros<sup>12,28</sup>.

Los datos publicados de subtipos del VIH-1 en niños son anecdóticos<sup>29</sup>. En este documento presentamos la evolución clínica de los niños de procedencia no española que han sido diagnosticados de infección VIH-1 en nuestro centro durante

los últimos 20 años, describiendo el curso de la infección y la respuesta virológica e inmunológica al TARGA.

## Pacientes y método

Se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos diagnosticados de infección por el VIH-1 durante los últimos 20 años en nuestro hospital, centro de referencia en enfermedades infecciosas y medicina tropical de Madrid. En este trabajo se presentan los casos de los niños infectados por el VIH-1, menores de 18 años al diagnóstico y de procedencia no española, que se han seguido en nuestra unidad pediátrica de VIH desde enero de 1988 hasta diciembre de 2007.

Se han recogido los siguientes datos: fecha de diagnóstico, género, vía de transmisión, país de origen, subtipo del VIH-1, estadio de la infección, valores basales de linfocitos CD4 (CD4) y carga viral (CV), peso y talla, clínica asociada, tratamientos recibidos y respuesta virológica e inmunológica. Se han realizado revisiones clínicas y analíticas trimestrales.

Para la determinación de la variante del VIH-1, se procedió a la amplificación de la región codificante de la PR y la RT del gen *pol* del virus mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *nested* a partir de muestras de plasma congeladas. La identificación del subtipo o recombinante se realizó por análisis filogenético empleando el método de Neighbor-Joining, tras alinear con el programa ClustalX las secuencias generadas con secuencias de referencia de la misma región viral pertenecientes a todos los subtipos distintos del B y a los principales CRF, y depositadas en la base de datos de secuencias del GenBank. La matriz de distancias fue estimada usando el modelo de Kimura incluido en el programa DNADIST, del paquete informático PHYLIP. La validez estadística del árbol se estimó realizando un análisis Bootstrap (1.000 repeticiones) del alineamiento múltiple.

## Resultados

Un total de 12 niños infectados por VIH-1 (4 varones y 8 mujeres) fueron incluidos en el estudio, con edades comprendidas entre 8 meses y 16 años. Todos fueron diagnosticados en España, excepto las pacientes 1 y 6, cuya infección por el VIH-1 fue identificada en Rumanía y en República Dominicana respectivamente. La vía de infección fue la transmisión vertical en todos los casos, excepto en 2 (pacientes 1 y 6), en quienes la transmisión fue parenteral y sexual respectivamente. Todos estos datos quedan reflejados en la [tabla 1](#), así como el peso, la talla, el porcentaje de CD4 basal, la carga viral al diagnóstico, la fecha de inicio del tratamiento y los fármacos AR utilizados en el primer régimen.

El subtipo B del VIH-1 se aisló en 7 (58%) casos, 5 de ellos nacidos en Europa (pacientes 1-5), 1 en República Dominicana (6) y otro en Marruecos (7). Cuatro niños (8-11) procedían de Guinea Ecuatorial; el primero de ellos estaba infectado por el subtipo C del VIH-1 y los 3 restantes, por el recombinante CRF02\_AG. En la paciente 12, originaria de India, se aisló el recombinante CRF13\_cpx. En la [tabla 2](#) se recoge la evolución clínica, inmunológica (porcentajes de

**Tabla 1** Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los niños no españoles infectados por el VIH

Paciente	Sexo	Fecha de diagnóstico	País	Lugar	Edad	Transmisión	CDC	Subtipo VIH	Peso (kg)	Talla (cm)	CD4 (%)	CV (copias/ml)	1 <sup>er</sup> TAR	Fecha
1	M	15-5-1992	RM	RM	3,7	HD	C1	B	NC	NC	NC	NC	AZT+3TC+NVP	1998
2	V	30-7-1996	ET	ES	3,4	VC	A2	B	15,9	103	19	22.960	d4T+ddl	1996
3	M	10-10-1996	RS	ES	2,5	VC	B1	B	14,4	93,8	33	25.240	AZT+3TC+NFV	2000
4	M	19-3-1997	UC	ES	2,5	VC	A1	B	16,5	95	28	7.662	ZDV+ddl	1997
5	V	5-6-1997	RM	ES	7,2	VC	A1	B	24,5	117,5	28	21.370	ddl+d4T+EFV	2000
6	M	3-12-2001	RD	RD	0,7	VC	N2	B	10,6	86	NC	NC	ABC+d4T+LPV/r	2002
7	M	1-8-2004	MR	ES	15,9	SX	B1	B	65	165	34	20.000	No TARGA	2006
8	V	12-9-2006	GE	ES	4	VC	C3	C	11	98	3	2.788	ABC+3TC+LPV/r	2006
9	M	30-6-2000	GE	ES	6,5	VC	B3	CRF2_AG	22	110,5	26	1.163	AZT+3TC+IDV	2000
10	M	9-7-2004	GE	ES	0,7	VC	B2	CRF2_AG	6,7	66	18	500.000	ABC+3TC+NFV	2004
11	V	9-5-2006	GE	ES	5,6	VC	A1	CRF2_AG	21,6	110	37	1.554	No TARGA	2004
12	M	28-11-2006	IN	ES	4,5	VC	B1	CRF13_cpx	14	95,5	20	96.957	ABC+FTC+EFV	2006

1<sup>er</sup> TAR: primer tratamiento antirretroviral y fecha de inicio; CDC: clasificación del VIH según los Centers for Disease Control and Prevention; ET: Estonia; GE: Guinea Ecuatorial; HD: hemoderivados; IN: India; M: mujer; MR: Marruecos; NC: no conocido; RD: República Dominicana; RM: Rumanía; RS: Rusia; SX: sexual; UC: Ucrania; V: varón; VC: vertical.

CD4 nadir y de CD4 máximos) y virológica (cargas virales mínimas y máximas) de los pacientes, así como los cambios terapéuticos desde el primer régimen AR.

La evolución de los niños ha sido la siguiente:

- Subtipos B. Paciente 1: a su llegada a España en 2001 cambió TARGA por fracaso inmunológico y neumonías recurrentes. Desde entonces buena respuesta, simplificándose su regimen en 2006. Paciente 2: buena respuesta a la biterapia iniciada en 1996, sin conseguir supresión de la CV. En 1999 inicia TARGA y logra CV indetectable. Simplificación en 2006. Paciente 3: TARGA iniciado en 2000 con buena respuesta. Neumonía intersticial linfoide y herpes zoster diseminado durante los primeros meses, con CD4 <25%. Paciente 4: biterapia iniciada en 1997, con buena respuesta. No se ha añadido ningún otro AR ante la buena evolución clínica. Paciente 5: TARGA iniciado en 2000, con buena respuesta. Paciente 6: TARGA iniciado en 2002, con buena respuesta, salvo fluctuaciones de la CV debidas a mala adherencia. No se han generado resistencias. Paciente 7: diagnosticada en 2004 a la edad de 15 años y 11 meses, se decidió no iniciar tratamiento. Se mantiene asintomática e inmuno-competente.
- Subtipos distintos del B puros en PR y RT. Paciente 8, subtipo C: al diagnóstico, tuberculosis diseminada y diarrea por *Cryptosporidium*, con cifras de CD4 <10%. TARGA iniciado en 2006, con buena respuesta. A los 3 meses se modifica por interacción de LPV/r con rifampicina.
- Recombinantes CRF. Paciente 9, recombinante CRF02\_AG: TARGA iniciado en 2000, con buena respuesta. Cambio en 2002 por desarrollo de resistencias y fracaso inmunoviroológico sin repercusión clínica. Paciente 10, recombinante CRF02\_AG: TARGA iniciado en 2004, con buena respuesta, salvo picos en las CV pese a buena adherencia documentada. Paciente 11, recombinante CRF02\_AG: diagnosticado en 2006 a la edad de 5 años y 7 meses, se decidió no iniciar tratamiento. Se mantiene asintomático e inmunocompetente. Paciente 12, recombinante CRF13\_cpx: al diagnóstico, tuberculosis pulmonar y otitis medias recurrentes. TARGA iniciado en 2006, con buena respuesta.

## Discusión

La aparición de resistencias al TARGA es un fenómeno frecuente en niños, que hace aún más complicado el manejo de la infección por VIH. Son escasos los trabajos que evalúan las resistencias en pacientes pediátricos y contribuyen a seleccionar los regimenes de AR óptimos<sup>30</sup>. El subtipo del VIH-1 puede influir en la respuesta al TARGA<sup>1,31</sup> y en el posible desarrollo posterior y más rápido de resistencias, incluso por vías distintas<sup>6,32,33</sup>, sobre todo por la selección de regimenes subóptimos. Las formas en las que la variabilidad genética puede influir en la respuesta al TARGA son múltiples. Sin embargo, los estudios de su impacto real en la práctica clínica son escasos y presentan limitaciones<sup>1,20,21</sup>, y no hay ninguna evidencia que pueda ayudar a determinar si existe un tratamiento óptimo para los distintos subtipos del VIH-1. Sólo algunos trabajos muestran

**Tabla 2** Evolución clínica, inmunológica y virológica de los niños y las modificaciones terapéuticas

Paciente	Subtipo del VIH	Clínica	Inm (nad-máx)	CV (mín-máx), %	Cambios	Motivo principal y nuevo TARGA
1	B	Neumonías recurrentes	18-45	< 50-79	2	Primero, fracaso inmunológico (2001): ddl+d4T+LPV/r Segundo, simplificación (2006): FTC+TDF+EFV
2	B	Asintomático	21-29	< 50-4.617	2	Primero, aparición de TARGA (1999): ddl+d4T+SQV+NFV Segundo, simplificación (2006): ABC+3TC+EFV
3	B	NIL; herpes zoster	22-42	< 50-69	0	Sin cambios
4	B	Asintomática	28-39	417-9.825	0	Sin cambios
5	B	Asintomática	27-43	< 50-1.039	0	Sin cambios
6	B	Asintomática	33-39	< 50-67.744	0	Mala adherencia
7	B	Asintomático	34-35	522-36.552	No	Sin tratamiento antirretroviral
8	C	TB diseminada, criptosporidiasis	4-9	< 50-250	1	Interacción LPV/r con tratamiento antituberculoso (2006): ABC+3TC+EFV
9	CRF2_AG	Asintomática	18-32	< 50-3.329	1	Fracaso inmunológico y virológico (2002): d4T+3TC+NFV
10	CRF2_AG	Asintomática	22-30	< 50-1.500	0	Sin cambios
11	CRF2_AG	Asintomático	37	1.100-2.667	No	Sin tratamiento antirretroviral
12	CRF13_cpx	Tuberculosis pulmonar, giardiasis, otitis recurrente	17-29	< 50-45.967	0	Sin cambios

Cambios: cambios de terapia antirretroviral, sus motivos y nuevo tratamiento; Clínica: evolución clínica; CV (mín-máx): evolución virológica (carga viral mínima-máxima); Inm (nad-máx): evolución inmunológica (valor CD4 nadir-valor CD4 máximo); NIL: neumonía intestinal linfoide.

diferencias en la respuesta inmunológica y/o virológica tras el TARGA en pacientes infectados por subtipos distintos del B<sup>34,35</sup>.

Los grandes programas de tratamientos AR en países del tercer mundo, especialmente en África, donde los subtipos distintos del B y recombinantes son mayoritarios, muestran tasas de respuesta inmunológica y virológica equivalentes a las de países desarrollados, al menos durante los primeros 12 meses de tratamiento, y no se ha encontrado evidencia de peor respuesta en los subtipos distintos del B<sup>1,20,36</sup> ni tampoco entre las diferentes etnias<sup>21</sup>. Tampoco hay evidencia de que los subtipos distintos del B seleccionen mutaciones primarias distintas de los B<sup>20</sup>, pero sí es más frecuente la existencia de polimorfismos y mutaciones secundarias en subtipos distintos del B y recombinantes CRF, aunque el papel de estas mutaciones en la respuesta al tratamiento no está del todo claro. Se desconoce si la eficacia del tratamiento AR será la misma a largo plazo en pacientes infectados por subtipos distintos del B, ya que los estudios actualmente publicados suelen valorar la respuesta a 1 o 2 años, pero no en periodos largos.

Entre las mutaciones secundarias, se ha encontrado una mayor frecuencia de polimorfismos naturales en la PR de los subtipos distintos del B y CRF que teóricamente podrían tener impacto en un tratamiento con IDV, NFV, ATV y RTV, mientras que en subtipos B estos polimorfismos influirían más en tratamientos con SQV y LPV/r<sup>25</sup>. En nuestra serie, la terapia con IDV fracasó en la paciente 9, con genotipo CRF02\_AG, pero la respuesta a NFV fue positiva, al igual que en el caso 10, con el mismo genotipo.

De los 2 pacientes con subtipo B que recibieron terapia con LPV/r, el paciente 1 mostró buena respuesta inmunoviroológica y en el 6 la respuesta clínica e inmunológica fue buena, pero la CV no se hizo indetectable, probablemente por falta de adherencia. En cuanto a la RT, en el subtipo C también existen de manera natural mutaciones que podrían afectar a la susceptibilidad frente a los NNRTI<sup>33</sup>. Sin embargo, el paciente 8, infectado por subtipo C en *pol*, no presentó ninguna incidencia desde 2006, cuando se cambió LPV/r por EFV.

En los estudios de sensibilidad *in vitro*, la mayoría de las cepas con subtipos distintos del B son igualmente susceptibles a AR que las del subtipo B<sup>25,26</sup>. Según algunas publicaciones, cepas CRF02\_AG podrían tener una susceptibilidad disminuida a NFV y LPV<sup>37</sup>, mientras otros estudios mostrarían todo lo contrario, un aumento de la susceptibilidad<sup>38</sup>. En nuestra práctica clínica no hemos objetivado disminución ni aumento de la sensibilidad del subtipo CRF02\_AG al NFV. El subtipo C parece generar con mayor rapidez resistencia a nuevos fármacos AR como el TDF<sup>32</sup>, pero este AR no fue probado en el paciente 9. De momento tampoco hay evidencia de que los posibles cambios de susceptibilidad tengan impacto en la respuesta al tratamiento AR.

En lo que respecta al recombinante CRF13\_cpx, se trata de otro ejemplo más de la enorme variabilidad genética y la complejidad del VIH-1. Su estructura es un mosaico derivado de los subtipos A1, G, J y CRF01\_AE<sup>39</sup> y fue descrito por primera vez en 2002 en Camerún<sup>40</sup>. Pese a la complejidad de esta CRF y los polimorfismos naturales asociados a resistencia que podría presentar, en nuestro caso 12 la respuesta al tratamiento con ABC, FTC y EFV ha sido excelente.

Con el aumento creciente de la inmigración y de adopciones internacionales, es previsible que asistamos a un incremento en el número de infecciones VIH-1 pediátricas por subtipos distintos del B y recombinantes del VIH-1. Un 42% de los niños infectados por VIH-1 no españoles presentaron subtipo distinto del B o recombinante. Esta cifra aumenta hasta un 80% si sólo consideramos a los niños africanos, en quienes el recombinante CRF2\_AG es el más frecuente. Sin embargo, en Europa todos los casos presentaron subtipo B del VIH-1.

Aunque parece que la respuesta al tratamiento AR no se ha visto disminuida por el aumento en la complejidad de las secuencias genéticas del VIH-1, la mayoría de los estudios actuales están enfocados al diagnóstico y el tratamiento de infecciones por el subtipo B. Por ello la sospecha de infección por subtipos distintos del B y recombinantes entre subtipos del VIH-1 debe mantenerse con todos los niños que procedan de zonas endémicas en estas variantes y pertenecientes a colectivos de riesgo o que presenten clínica compatible. Es probable que, con los métodos de diagnóstico genético del VIH-1 disponibles, algunas nuevas cepas recombinantes pasen inadvertidas. La variabilidad genética del VIH-1 no parece que vaya a remitir y seguirán apareciendo nuevos virus recombinantes entre subtipos que hacen muy poco probable el diseño de una vacuna efectiva durante los próximos años. De hecho, la prevalencia de infecciones por virus recombinantes está aumentando en la pandemia, llegando a ser de más del 70% entre todos los subtipos distintos del B caracterizados en adultos en nuestro hospital desde 2000 (datos aún no publicados). Por lo tanto, no sólo deberemos tener un alto índice de sospecha clínica para el diagnóstico de infección por el VIH-1 en los niños procedentes de zonas endémicas en los subtipos distintos del B, sino también plantear un diseño del régimen terapéutico riguroso e individualizado para cada niño. Consideramos que la caracterización del subtipo en niños no españoles infectados por el VIH-1 debería realizarse dentro de la rutina clínica, para valorar la evolución clínica, inmunológica y virológica y la posibilidad de aparición de nuevos patrones de resistencias.

## Bibliografía

1. Rivas P, Holguín A, Ramírez de Arellano E, Muñoz-Almagro C, Delgado R, Ortiz de Lejarazu R, et al. Tratamiento antirretroviral según tipos y subtipos del virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:29-33.
2. Martínez-Steele E, Awasana AA, Corrah T, Sabally S, Van der Sande M, Jaye A, et al. Is HIV-2-induced AIDS different from HIV-1-associated AIDS? Data from a West African clinic. *AIDS*. 2007;21:317-24.
3. Holguín A. Clasificación del virus de la inmunodeficiencia humana. En: IX Curso de Biología Molecular para Clínicos 2008. Barcelona: Permanyer; 2008. Disponible en: [http://www.aamic.es/areas-tematicas/documentos/TEMA\\_AAMIC\\_310805\\_01.pdf](http://www.aamic.es/areas-tematicas/documentos/TEMA_AAMIC_310805_01.pdf).
4. The Circulating Recombinant Forms. Los Alamos National Laboratory. Department of Health & Human Services [citado 4 Jun 2008]. Disponible en: <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>.
5. Toro C, Soriano V, Grupo Español de Estudio del VIH-2 y HTLV-1/2. Infecciones por VIH-2 y HTLV en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:481-2.

6. Reunión de Alto Nivel sobre SIDA 2008. Asamblea General, Naciones Unidas, Nueva York [citado 11 Jun 2008]. Disponible en: [http://data.unaids.org/pub/PressRelease/2008/20080609\\_hlm\\_pr\\_es.pdf](http://data.unaids.org/pub/PressRelease/2008/20080609_hlm_pr_es.pdf).
7. Falkensammer B, Doerler M, Kessler HH, Puchhammer-Stoeckl E, Parson W, Duftner C, et al. Subtype and genotypic resistance analysis of HIV-1 infected patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119:181–5.
8. Tatt ID, Barlow KL, Clewley JP, et al. Surveillance of HIV-1 subtypes among heterosexuals in England and Wales, 1997–2000. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:1092–9.
9. Yirell DL, Shaw L, Campbell E, et al. HIV subtypes in Scotland, 2000–2006. *Epidemiol Infect.* 2007;9:1–7.
10. Booth CL, Garcia-Diaz AM, Youle MS, et al. Prevalence and predictors of antiretroviral drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:517–24.
11. Semaille C, Barin F, Cazein F, et al. Monitoring the dynamics of the HIV epidemic using assays for recent infection and serotyping among new HIV diagnoses: experience after 2 years in France. *J Infect Dis.* 2007;196:377–83.
12. Tramuto F, Bonura F, Perna AM, et al. Genetic diversity of HIV-1 non-B strains in Sicily: evidence of intersubtype recombinants by sequence analysis of gag, pol, and env genes. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;9:1131–8.
13. Holguín A, Lospitao E, López M, De Arellano ER, Pena MJ, Del Romero J, et al. Genetic characterization of complex inter-recombinant HIV-1 strains circulating in Spain and reliability of distinct rapid subtyping tools. *J Med Virol.* 2008;80:383–91.
14. Holguín A, Álvarez A, Soriano V. High prevalence of HIV-1 type 1 subtype G and natural polymorphisms at the protease gene among HIV-infected immigrants in Madrid. *AIDS.* 2002;16:1163–70.
15. Holguín A, Álvarez A, Soriano V. Heterogeneous nature of HIV-1 recombinants spreading in Spain. *J Med Virol.* 2005;75:374–80.
16. Lospitao E, Alvarez A, Soriano V, et al. HIV-1 subtypes in Spain: a retrospective analysis from 1995 to 2003. *HIV Med.* 2005;6:313–20.
17. Holguín A, De Mendoza C, Soriano V. Comparison of three different commercial methods for measuring plasma viraemia in patients infected with non-B HIV-1 subtypes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:256–9.
18. Rouet F, Chaix ML, Nerrienet E, et al. Impact of HIV-1 genetic diversity on plasma HIV-1 RNA Quantification: usefulness of the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA second-generation long terminal repeat-based real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction test. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;4:380–8.
19. Geretti A. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:1–7.
20. Holguín A, Ramírez de Arellano E, Rivas P, Soriano V. Efficacy of antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1 non-B subtyp. *AIDS Rev.* 2006;8:98–107.
21. Ramírez de Arellano E, Benito JM, Soriano V, López M, Holguín A. Impact of ethnicity and HIV type 1 subtype on response to first-line antiretroviral therapy. *ARHR.* 2007;23:891–4.
22. Nicastrì E, Sarmati L, d'Éttore G, et al. Non-B HIV-1 subtypes: replicative capacity and responses to ARV therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:816–8.
23. Bocket L, Cheret A, Deuffic-Burban S, et al. Impact of HIV-1 genetic subtype on first-line ARV therapy effectiveness. *Antivir Ther.* 2005;10:247–54.
24. Bannister W, Ruíz L, Loveday C, et al. HIV-1 subtypes and virologic response to HAART in Europe. 12th CROI. Boston 2005. Abstract 598 [citado 25 Feb 2005]. Disponible en: <http://www.retroconference.org/2005/cd/PDFs/598.pdf>.
25. Kantor R, Katzenstein D. Polymorphism in HIV-1 non-subtype B protease and reverse transcriptase and its potential impact on drug susceptibility and drug resistance evolution. *AIDS Rev.* 2003;5:25–35.
26. Holguín A, Paxinos E, Hertogs K, Womac C, Soriano V. Impact of frequent natural polymorphisms at the protease gene on the in vitro susceptibility to protease inhibitors in HIV-1 non-B subtypes. *J Clin Virol.* 2004;31:215–20.
27. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther.* 2004;9:3–12.
28. Holguín A, Suñe C, Hamy F, et al. Natural polymorphisms in the protease gene modulate the replicative capacity of non-B HIV-1 variants in the absence of drug pressure. *J Clin Virol.* 2006;36:264–71.
29. Polo C, Noguera A, Soler P, Fortuny C, Figueras C, Mur A, et al. Estudio de la circulación actual de subtipos de VIH-1 en una cohorte pediátrica infectada por el VIH-1 mediante secuenciación de los genes de la retrotranscriptasa (RT) y de la proteasa. Valencia: XII Congreso de la SEIMC; 2006 Abstract 498.
30. Larrú B, De José MI, Bellón JM, Gurbindo MD, León JA, Ciria L, et al. Prevalencia de resistencia a fármacos antirretrovirales en España. *An Pediatr. (Barc)* 2007;67:104–8.
31. Toro C, Soriano V, Grupo Español de Estudio del VIH-2 y HTLV-1/2. HIV-2 infection and human lymphotropic type 1 and type 2 virus. *Med Clin. (Barc)* 2007;129:14–6.
32. Brenner BG, Oliveira M, Doualla-Bell F, Moisi DD, Ntemgwa M, Frankel F, et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *AIDS.* 2006;12(20):F9–F13.
33. Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS.* 2004;18:909–15.
34. Atlas A, Granath F, Lindström A, Lidman K, Lindbäck S, Alaeus A. Impact of HIV-1 genetic subtype on the outcome of ARV therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:221–7.
35. De Wit S, Boulme R, Poll B, Schmit J, Clumeck N. Viral load and CD4 cell response to PI-containing regimens in subtype B versus non-B treatment naïve HIV-1 patients. *AIDS.* 2004;18:2330–1.
36. Descamps D, Collin G, Letourneur F, Apetrei C, Damond F, Lousert-Ajaka I, et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol.* 1997;71:8893–8.
37. Kinomoto M, Appiah-Opong R, Brandful J, et al. HIV-1 proteases from drug-naïve West African patients are differentially less susceptible to PI. *Clin Infect Dis.* 2005;41:243–51.
38. Abecasis A, Deforche K, Bacheler L, et al. Lack of reduced susceptibility to PI in wild-type non-B subtypes and detection of hypersusceptibility to nelfinavir in HIV-1 patients infected with CRF02\_AG. Athens: Third European HIV Drug Resistance Workshop; 2005 Abstract 28.
39. Luk KC, Holzmayer V, Yamaguchi J, Swanson P, Brennan CA, Ngansop C, et al. Near full-length genome characterization of three additional HIV type 1 CRF13\_cpx strains from Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:297–302.
40. Wilbe K, Casper C, Albert J, Leitner T. Identification of two CRF11-cpx genomes and two preliminary representatives of a new circulating recombinant form (CRF13-cpx) of HIV type 1 in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002;10(18):849–56.