

10º CURSO DE FORMACIÓN BÁSICA EN INFECCION VIH PEDIATRICA

Dra. Claudia Fortuny

Dr. Antoni Noguera

INTRODUCCIÓN:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH), es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial, que afecta tanto a países ricos como a aquellos de recursos limitados. La principal vía de infección es la transmisión sexual, aun cuando en la edad pediátrica más del 95% de los niños se han infectado por transmisión vertical, y son por lo tanto hijos de madres infectadas. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA (AIDS en inglés), constituye la forma más grave de enfermedad secundaria a la infección VIH, fue descrito por primera vez en 1981 en el adulto. El primer caso de SIDA pediátrico (SIDAP) fue conocido en 1982.

El VIH condiciona un grave trastorno de la inmunidad, que se manifiesta clínicamente por infecciones graves y/o recurrentes y una mayor predisposición para el desarrollo de algunas neoplasias. En el niño además parte de las manifestaciones clínicas son resultado del efecto citopático directo del virus a nivel de distintos órganos y sistemas. La infección VIH y el SIDA, tienen en la edad pediátrica particularidades propias de esta edad, puesto que la infección incide en una etapa de pleno desarrollo y diferenciación celular.

Las medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH, han comportado una reducción de los nuevos casos de infección en niños. Asimismo la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales ha modificado la historia natural de esta enfermedad, reduciendo su morbilidad y aumentando la supervivencia de los pacientes. De hecho el SIDA ha dejado de ser una enfermedad mortal y constituye una nueva enfermedad crónica.

ETIOPATOGENIA

Agente causal. El VIH es un retrovirus humano de la familia de los lentivirus (*lentivirae*), en un inicio conocido como LAV o HTLV-3 (virus linfotropo humano de células T). Los retrovirus se caracterizan por tener la capacidad merced a una enzima codificada por su genoma, la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (TI o RT), de transformar durante su ciclo vital el ARN viral en ADN, el cual se integrara en los cromosomas de la célula infectada. La partícula viral de los retrovirus esta compuesta por una envuelta formada por una glicoproteína de superficie (gp120 en el VIH) y una proteína transmembrana (gp41 en el VIH), una cápside que incluye las proteínas de la matriz (p17 del VIH), cápside y la nucleocápside (p24), las enzimas esenciales para su replicación (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) y proteínas no esenciales. El genoma de los retrovirus esta formado por dos cadenas de RNA. Los lentivirus tienen efecto citopático sobre la célula infectada, son portadores de un genoma complejo y no son oncogénicos.

Ciclo replicativo del VIH. Para iniciar la infección el VIH entra en la célula mediante la fusión de su envuelta con la membrana celular. La glicoproteína de la envuelta, la gp120, se une específicamente al receptor de la superficie celular. El principal receptor es el CD4 presente en los linfocitos T4, monocitos y macrófagos. La interacción de la gp120 con el receptor, establece cambios en la molécula gp120 que expone otros epítomos de la misma que se unirán a su vez a un segundo receptor o correceptor de la célula. El VIH utiliza fundamentalmente dos correceptores el CCR5 y/o el CXCR4. La unión al correceptor produce un cambio conformacional de la proteína transmembrana, la gp41 que permite el acercamiento primero de la pared viral con la membrana celular y su posterior fusión. Una vez fusionadas las membranas, la nucleocápside se encuentra en el citoplasma celular, se inicia la síntesis de DNA viral (dDNA) a partir del RNA mediado por la retrotranscriptasa viral y posterior digestión del RNA viral que ha sido utilizado como molde. Al finalizar la transcripción el dDNA sintetizado es transportado al núcleo y se integra en el genoma celular, este proceso es catalizado por la integrasa. La actividad de la integrasa viral es esencial para mantener el genoma viral estable y para transcripción eficiente de las proteínas y RNA genómico del virus. Los retrovirus utilizan la maquinaria celular para la transcripción de sus genes, aún cuando poseen factores reguladores de este proceso. Las proteínas y el genoma del VIH sintetizadas sufrirán cambios hasta proceder al ensamblaje de las mismas y constituir nuevas partículas virales. Las nuevas partículas virales precisan de un proceso de maduración, en el que interviene la proteasa del virus, para convertirse en partículas virales infectivas. Los retrovirus como otros virus cuyo material genético es RNA muestran elevadas tasas de variabilidad genética (mutaciones), que viene favorecida en el caso del VIH por su alta tasa de replicación y da lugar a que en un mismo individuo estén presentes varias *quasiespecies* del mismo virus. Este hecho dificulta el diseño de vacunas eficaces contra el SIDA.

Patogenia. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA constituye la forma más grave de enfermedad secundaria a la infección por el VIH. El VIH presenta una especial capacidad para infectar a los linfocitos T4, en los que se replica de forma muy activa, condicionando una rápida destrucción de los mismos. La alteración de la inmunidad obedece no tan sólo a la disminución de los linfocitos T4, sino a la interferencia en los mecanismos de activación y regeneración de los linfocitos. La depleción de linfocitos T4 obedece además a otros mecanismos de destrucción indirectos (respuesta T citotóxica en respuesta a las células infectadas, efecto citopático directo de la proteína gp120, destrucción por anticuerpos citotóxicos o por células natural killer), por la apoptosis o muerte programada de las células infectadas, alteración en la distribución de las subpoblaciones de linfocitos T4 en timo y ganglios, etc. El VIH es susceptible de infectar otras células de estirpe macrófaga: monocitos, macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas, lo cual determina su capacidad para producir daño neurológico. El VIH destaca por su linfotropismo y neurotropismo.

La anulación de los linfocitos T4 y la disfunción de los supervivientes da lugar a un grave trastorno de la regulación inmunitaria, con deficitaria respuesta frente a infecciones y tumores: traducido en la inmunidad inespecífica (quimiotaxis, fagocitosis), humoral (anticuerpos) y celular (linfocinas,

citotoxicidad directa). Secundariamente pueden presentarse neoplasias de tipo linfóide causantes de nuevas anomalías.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Desde la identificación de los primeros pacientes con SIDA, la rápida expansión de esta enfermedad ha determinado que sea considerada una de las mayores epidemias de la humanidad, cuyo control dista mucho de ser una realidad. El informe de ONUSIDA de finales del 2016, estimó en 36.7 millones el número de personas que vivían en el mundo infectadas por el VIH, la mayoría de ellas en África Subsahariana (25,8 millones), de las cuales 16,7 millones son mujeres jóvenes y 2,1 millones menores de 15 años. Sólo durante el año 2016 se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones, 160.000 en menores de 15 años y 1 millón de personas fallecieron a consecuencia del VIH/SIDA. Desde el inicio de la epidemia 76,1 millones de personas se han infectado, 35 millones de las cuales ya han fallecido.

Tras la identificación de las vías de transmisión, las conductas de riesgo y el control de las donaciones de sangre, se han reducido el número de casos de infección entre homosexuales y receptores de hemoderivados. La transmisión sexual, y en especial en relaciones heterosexuales, constituyen hoy la principal vía de infección tanto en los países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo. Las medidas de prevención han conseguido reducir el número de nuevas infecciones sólo en algunas regiones del planeta, sin por ello disminuir el impacto de la epidemia en el mundo. En los últimos años los avances en el tratamiento han determinado una reducción de la progresión a SIDA y muerte de los niños y adultos infectados, en Europa Occidental y Norteamérica, sin embargo el número de casos ha ido progresivamente en aumento en África Sub-Sahariana, Europa del Este, Asia y América del Sur. La falta de recursos económicos para impulsar campañas de prevención, la ausencia de vacunas eficaces y el gran coste de los tratamientos determinan que el SIDA siga siendo hoy uno de los mayores problemas de salud de nuestra sociedad. Por otro lado el creciente número de infecciones debidos a transmisión sexual del VIH, que inciden en hombres y mujeres jóvenes en edad fértil, determinan que la epidemia en los países sin recursos afecte a familias enteras, puesto que en ausencia de medidas de prevención de la transmisión vertical el número de niños infectados aumenta día a día, así como el de huérfanos.

En la edad pediátrica los niños y adolescentes pueden adquirir la infección por tres vías: la transmisión vertical, más del 95% de los menores de 13 años infectados son hijos de madres asimismo infectadas, 2) los niños que recibieron sangre o hemoderivados contaminados por el virus VIH antes del control de las donaciones o que proceden de otros lugares donde no existe cribado de las mismas; y 3) adolescentes que adquieren la enfermedad por transmisión sexual (contactos sexuales sin protección) o uso de drogas por vía parenteral (utilización de material contaminado).

Transmisión vertical. En la actualidad, la mayor parte de niños con infección VIH se han infectado por transmisión vertical, el 95% de los casos de SIDA del registro nacional son hijos de madres con infección

VIH. La proporción restante adquirió la infección por transfusiones de sangre o derivados sanguíneos contaminados (hemofílicos). Estos últimos niños presentan una enfermedad VIH parecida a la del adulto; sin embargo, según la edad en que se infectaron, el período de incubación o libre de sintomatología es más corto y la progresión a SIDA más rápida.

La tasa de transmisión vertical oscila, según los trabajos considerados, entre el 14 y el 35 %. La introducción a partir del 1994 de la zidovudina (AZT), como profilaxis de la transmisión vertical, redujo las tasas al 3,7%-8%. Posteriormente los tratamientos combinados asociados o no a la cesárea electiva han situado esta tasa alrededor del 1%.

La transmisión vertical o materno-infantil del VIH puede acontecer en tres momentos distintos:

1. Transmisión prenatal, intraútero o transplacentaria.
2. Transmisión intraparto o perinatal.
3. Transmisión posnatal o posparto.

Transmisión prenatal. La infección durante la gestación tiene lugar por el paso del VIH materno a través de la placenta. Aproximadamente el 35 % de los niños que se infectan por transmisión vertical lo hacen antes del parto (infección prenatal o intrauterina). El riesgo de transmitir la infección durante la gestación es significativamente más elevado en las mujeres inmunodeprimidas o con enfermedad avanzada, y en las madres que han recibido tratamiento durante la gestación, presentando su descendencia formas más graves de enfermedad. Aún cuando el VIH ha sido aislado en fetos de diferentes edades gestacionales, el 98% de las infecciones prenatales ocurren en las últimas semanas del embarazo (59 días). Cuando la infección ocurre durante las primeras semanas ésta se interrumpe, de hecho las mujeres infectadas por el VIH tienen un índice más elevado de pérdidas fetales espontáneas.

Transmisión intraparto. El recién nacido (RN) puede infectarse durante el parto, sea por exposición directa de sus mucosas al VIH o por vía ascendente, la infección se vería favorecida por las contracciones uterinas. El 65% de las infecciones ocurren durante el parto, aumentando esta proporción cuando se trata de partos prematuros.

Transmisión posnatal. El VIH puede transmitirse a través de la lactancia materna. Se ha calculado que el riesgo añadido de adquirir la infección por VIH en los niños amamantados al pecho es del 14 %, con infección crónica (infección previa o durante el embarazo) y del 26 % en los casos en que la infección de la madre ocurre peritalmente durante o inmediatamente después del parto y coincide con niveles elevados de viremia. El riesgo de infección por esta vía aumenta con el tiempo de amamantamiento (3,2 % por año de amamantamiento después de los primeros 2 meses), con la lactancia mixta, en presencia de mastitis y avitaminosis. El VIH penetrará a través de la piel o las mucosas del RN con solución de continuidad o bien a través de su mucosa gastrointestinal. La lactancia materna está contraindicada en los países desarrollados.

En la última década del pasado siglo se propuso, basada en pruebas de laboratorio, una definición para diferenciar la infección intrauterina de la infección intraparto:

- Infeción intraútero. Cultivo (cocultivo) VIH o PCR –VIH positivos antes de las 48 horas de vida (no siendo válida la sangre de cordón).
- Infeción intraparto. Cultivo (cocultivo) VIH y PCR, VIH negativos, o Ag p24 negativo, dentro de la primera semana de vida y cultivo VIH, PCR o Ag p24 positivos, entre los 7 y los 90 días de vida (en los niños no amamantados).

Atendiendo a la mayor sensibilidad de las pruebas de biología molecular disponibles en la actualidad, probablemente esta definición debería ser revisada, pues mientras no existiría ninguna duda para determinar que los recién nacidos con determinación del genoma del VIH negativo al nacer, y positivo en controles posteriores se infectaron durante el parto. Aquellos neonatos con determinación de cargas virales para el VIH bajas, no puede excluirse que se infectaran también durante el parto, pues los niños con infección prenatal tienen generalmente cargas virales al nacer elevadas.

Se han descrito varios factores asociados a la transmisión vertical, entre los que destacan los maternos. Las madres con carga viral elevada, sin tratamiento antirretroviral, sintomáticas, inmunodeprimidas, con consumo de opiáceos durante la gestación, con relaciones sexuales no protegidas e infecciones en el canal genital tienen un mayor riesgo de infectar a sus hijos. La prematuridad, la ruptura prematura de membranas amnióticas, el sangrado vaginal y los expulsivos prolongados se han correlacionado también con un mayor riesgo de infección para los recién nacidos.

El tratamiento antirretroviral durante la gestación supone por otro lado la mejor protección para el feto y recién nacido, demostrando su efectividad aún en aquellas madres con cargas virales muy bajas (<1000 copias RNA-VIH/ml).

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- C. Fortuny, T. Noguera. Infección VIH en el niño. JM Gatell, B. Clotet, J. Miro, D. Podzanzer, J. Mallolas. Guia práctica del SIDA.

MODULO 1: DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL NIÑO

El diagnóstico de la infección VIH debe de orientarse por la clínica que manifiesta el paciente y por las alteraciones de laboratorio secundarias a la infección. El diagnóstico se confirma con la identificación del virus o sus proteínas en plasma, tejidos u otros líquidos biológicos (LCR), o bien, en niños de más de 18 meses o cuyas madres no estaban infectadas, mediante la identificación de la respuesta específica frente a las proteínas virales.

Determinación de anticuerpos específicos. Son las técnicas de laboratorio que se utilizan para el diagnóstico de la infección (ELISA, Western blot e inmunofluorescencia, determinan la presencia de IgG frente a las distintas proteínas virales, pero no son útiles en el diagnóstico de esta infección en el RN, hijo de madre infectada puesto que la IgG que posee éste le es transferida pasivamente durante el embarazo. Los anticuerpos (Ac) pasivos frente al VIH pueden persistir hasta los 18 meses, en general, la mayoría de los niños no infectados los perderán alrededor del año de edad. La persistencia de Ac frente al VIH más allá de los 18 meses, en la actualidad, es considerada criterio diagnóstico de infección por VIH en el niño. Toda prueba positiva debe ser confirmada con una segunda determinación y con una prueba de confirmación (Western blot).

Otras pruebas serológicas que podrían ser utilizadas en el diagnóstico de la infección por VIH pediátrica, no han sido comercializadas y no están disponibles de rutina tales como: la detección de IgM e IgA específicas frente al VIH, la producción de anticuerpos específicos "in vitro" y ELISPOT. Estas pruebas en la actualidad han quedado totalmente desplazadas por las técnicas de biología molecular.

Hay que destacar la necesidad de realizar el seguimiento de los niños que son hijos de madres infectadas, con el fin de diagnosticar precozmente la infección por VIH.

Detección de antígeno p24 o material genético del VIH. La detección del Ag p24, aunque con una sensibilidad baja, fue durante la década de los 90 una prueba de gran utilidad para el diagnóstico de la infección por transmisión vertical. Recientemente se han desarrollado nuevos test para la detección del Ag p24 (disocian los complejos Ag-Ac), con elevada sensibilidad, equivalente en algunos casos a las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Estas nuevas pruebas ofrecen la ventaja de su rapidez y su simplicidad, pues no requieren de personal especializado ni de infraestructura para su realización.

Las nuevas técnicas de biología molecular basadas en la detección de material genético del virus, en especial la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten realizar un diagnóstico precoz de la

infección en el RN y lactante. La sensibilidad y especificidad de la detección del cDNA del VIH por PCR es del 99 %, después de los 3 meses. Esta técnica, que ha sido la más utilizada, tiene en la actualidad el inconveniente cuando se utilizan los Kits comerciales de no identificar los subtipos no-B del VIH, que es el más frecuente en Europa y América del Norte. Durante el período neonatal, la sensibilidad es inferior, dado que quedan excluidos los niños infectados en el momento del parto. En la actualidad la disponibilidad de la PCR-en tiempo real permite reducir los costes, adaptar la técnica a los subtipos de VIH prevalentes en la zona y aumentar la rentabilidad en tiempo y en precio de la misma.

El cultivo viral y más comúnmente el co-cultivo viral permite establecer el diagnóstico precoz de la infección por VIH. La sensibilidad y especificidad de estas técnicas son equivalentes a la PCR y superior a la detección del Ag p24, y permiten además el estudio del fenotipo viral, aún cuando tienen el inconveniente del tiempo, dado que se precisa mantener el cultivo un mes para dar los resultados.

La carga viral o cuantificación de la viremia plasmática RNA-VIH mediante distintas técnicas de biología molecular (PCR, branched, NASBA, y actualmente PCR-real time), han representado un importante avance en el control y seguimiento de los niños infectados. Así mismo dado que el RNA-VIH en plasma se detecta antes que el DNA pro-viral integrado en los linfocitos, se ha utilizado en el diagnóstico precoz de la infección en el niño. Actualmente se recomienda realizar un control mediante esta técnica a los 14 días de vida (confirmándose con cDNA) dado que hasta el 93% de los niños infectados en el momento del parto pueden ser diagnosticados. Mediante las técnicas de amplificación del material genético del VIH, que permite el genotipado del gen de la transcriptasa y proteasa, podemos identificar las mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales disponibles, y sub-tipar las diferentes poblaciones virales.

La profilaxis de la transmisión vertical con AZT u otros fármacos no ha retrasado el diagnóstico de la infección VIH por transmisión vertical.

Toda prueba diagnóstica positiva deberá ser confirmada en una segunda determinación. Se recomienda la realización de una prueba de diagnóstico precoz durante las primeras 48 horas de vida con el fin de identificar los niños con infección prenatal o intrauterina por el VIH, para este control no deberá utilizarse sangre de cordón por la posible contaminación con sangre materna. Los niños que adquieren la infección durante el parto (aproximadamente un 60-70% de las infecciones por transmisión vertical ocurren en este periodo) tendrán una primera prueba negativa y a partir de la semana de vida puede detectarse presencia del genoma del VIH.

El diagnóstico de la infección por el VIH se realiza mediante dos pruebas de detección de material genético del VIH positivas (Tabla 1)

La infección por el VIH se descarta mediante dos o más pruebas negativas de detección de material genético del VIH realizadas en dos muestras de sangre independientes después del mes de vida, y una de ellas más allá de los 4 meses. La infección puede excluirse razonablemente mediante pruebas serológicas (IgG específica) frente al VIH, dos serologías negativas después de los 6 meses separadas al menos por un mes. La infección puede descartarse definitivamente con una serología negativa a los 18 meses, en ausencia de hipogammaglobulinemia o clínica sugestiva de infección VIH y con pruebas de detección del genoma del VIH negativas (Tabla 1).

Otras pruebas útiles en el control y seguimiento de la infección VIH:

Marcadores biológicos. Los más utilizados son los inmunológicos: el recuento absoluto y porcentual de linfocitos T4 y T8. La disminución de linfocitos T4 se correlaciona directamente con la incidencia de infecciones oportunistas y establece un mal pronóstico, al igual que la hipogammaglobulinemia. Asimismo, los niños infectados con títulos bajos de anticuerpos neutralizantes o respuesta T-citotóxica frente al VIH disminuida tienen una peor evolución. Los lactantes y niños pequeños tienen recuentos de linfocitos T4 muy superiores a los de los adultos, disminuyendo desde el nacimiento hasta los 6 años cuando alcanzan cifras parecidas a los de los adultos. La clasificación de los niños infectados por el VIH tiene en cuenta su situación inmunológica, dependiente de la edad, destacando que aún cuando el recuento de células T4 varía con el tiempo el porcentaje de las mismas permanece estable en cada una de las categorías inmunológicas. En los niños infectados el recuento y porcentaje de linfocitos T4 disminuye a medida que progresa la infección. Los recuentos absolutos y porcentuales menores se correlacionan con un peor pronóstico; el control periódico de la inmunidad celular, cada 3 meses resulta fundamental para el seguimiento y valoración de los niños infectados, siendo un marcador de gran utilidad tanto para monitorizar el tratamiento antirretroviral como para la indicación de profilaxis. La infección por el VIH determina así mismo un cambio importante en las subclases de linfocitos T4 (subpoblaciones de linfocitos T4 memoria y células T4 naïve), del porcentaje y número de linfocitos T8 y de la función inmune normal.

Marcadores virológicos. La carga viral al igual que el número de linfocitos T4 varía con la edad. El número de copias de ARN-VIH disminuye de forma natural, tras alcanzar los valores máximos entre el primer y segundo meses, durante los primeros años de vida (120). Esta reducción es rápida entre los 12-24 primeros meses de vida, $0,6 \text{ Log}_{10}$ por año, y posteriormente más lenta ($0,3 \text{ Log}_{10}$) hasta los 4-5 años. La mayor variabilidad de la carga viral en lactantes (niños de edad inferior a 2 años) establece que sólo deban considerarse variaciones de la carga viral $\geq 0,7 \text{ Log}_{10}$, después de esta edad el límite normal de variabilidad establecido será de $0,5 \text{ Log}_{10}$. Durante los primeros meses de vida, que se corresponden con la fase aguda de la infección, las viremias plasmáticas son elevadas y no permiten diferenciar, por superponerse, los niños que evolucionarán de forma rápidamente progresiva, de aquellos niños con

formas leves o moderadas de enfermedad por el VIH. Algunos autores indican que cargas virales >299.000 copias/ml en lactantes menores de 12 meses se correlacionan con una evolución o progresión rápida de la enfermedad, sin embargo algunos lactantes con una enfermedad VIH leve alcanzaron durante la fase aguda estos niveles de ARN-VIH. Otros trabajos indican que las diferencias entre el grupo de niños con elevado riesgo de progresión a sida y muerte y los que no lo son, se establecen a partir de los 6 meses alcanzando al año de edad una diferencia de 1 Log₁₀, mientras que las diferencias en relación con el recuento de linfocitos T4 son evidentes a partir del primer mes, y al año los progresores rápidos tienen cifras inferiores a 1500 células /mm³. Las cargas virales elevadas (>1.000.000 copias/ml) durante el primer año de vida se asocian a una progresión rápida de la enfermedad.

Debido a que a diferencia del adulto la carga viral no resulta un marcador pronóstico de utilidad en la infección aguda, distintos autores han utilizado la como marcador de evolución la carga viral y el recuento de linfocitos T4. Las viremias plasmáticas elevadas asociadas a un recuento bajo de linfocitos T4 (<15%) se correlacionan con un elevado riesgo de progresión y mortalidad.

Con el fin de establecer el pronóstico de los niños infectados por el VIH deberemos considerar las manifestaciones clínicas, el porcentaje de linfocitos T4 y la carga viral.

Tabla 1- Diagnóstico de la infección VIH en niños (CDC.MMWR,2014);

Niños infectados por el VIH

Criterios de laboratorio:

- A.- Niños de edad inferior a 18 meses que son hijos de madres infectadas por el VIH, o se desconoce su situación frente a esta infección, y cumplen **todas** las siguientes condiciones:
1. Presentan resultados positivos en dos determinaciones separadas *(excluyéndose sangre de cordón), frente a una o más de las siguientes pruebas:
 - Aislamiento del VIH (cultivo)
 - Detección de genoma del VIH (DNA o RNA)
 - Antígeno VIH (p24), incluyendo técnicas de neutralización en mayores de 1 mes.
 - Genotipado del VIH
 2. Se conoce la fecha de las pruebas (como mínimo mes y año)
 3. Una de las siguientes condiciones:
 - Confirmación del primer resultado virológico positivo en una muestra separada en el tiempo de la primera o
 - No negatividad posterior de un test serológico, y no negatividad de la determinación del ADN o ARN-VIH en la prueba subsecuente a la primera antes de los 18 meses
- B.- Niños de edad superior o igual a 18 meses hijos de madres infectadas por el VIH o niños infectados por sangre, productos sanguíneos u otros mecanismos conocidos de transmisión (contacto sexual) que:
- Presencia de anticuerpos frente al VIH confirmados en una segunda determinación, separada de la primera, o con un test que determine antígeno/anticuerpo.
 - Un test positivo realizado junto al primero pero distinto a éste.

Criterios clínicos:

1. Cualquier evidencia registrada en la historia clínica por el médico o personal sanitario, en la que conste que el paciente presenta manifestaciones acordes con el diagnóstico de infección VIH y :
2. Una de las siguientes condiciones:
 - La confirmación por una prueba de laboratorio indicada para confirmar el diagnóstico de presunción (posterior al registro documentado en la historia clínica) .
 - Presunción de diagnóstico de infección VIH: el paciente esta recibiendo tratamiento antirretroviral o profilaxis de una infección oportunista, o presenta recuento bajo de linfocitos T4 sin otra razón que lo justifique.
3. **En menores de 18 meses los dos criterios anteriores o los tres criterios que siguen:**
 - Evidencia de exposición perinatal al VIH antes de los 18 meses:
 - i. Madre con infección VIH documentada
 - ii. En el caso en el que la situación de la madre frente al VIH se desconoce, presencia de un test serológico positivo, confirmado con un segundo test.
 - Diagnóstico de una enfermedad oportunista (Estadio 3)
 - Ausencia de negativización del test serológico frente al VIH

Niños expuestos perinatalmente: E

Niños que no cumplen los criterios de infección mencionados hasta ahora, que:

- Son seropositivos por ELISA y son menores de 18 meses en el momento de efectuar la prueba.
O
- Se desconoce su sero-estatus pero son hijos de una madre infectada por el VIH.

Niño sero-revertidos: SR

Niños hijos de una madre infectada por el VIH y que :

- Son seronegativos para el VIH (ej: dos o mas ELISAS negativos realizados entre los 6 y 18 meses de edad, o un test negativo después de los 18 meses);
Y
- No han presentado ninguna otra prueba de laboratorio que evidencie la infección VIH (no han presentado dos pruebas de detección viral positivas, si fueron realizadas)
Y
- No presentan ninguna condición de definición de SIDA.

BIBLIOGRAFIA:

1. Bremer JW, Lew JF, Cooper E, et al. Diagnosis of infection with human immunodeficiency virus type 1 by a DNA polymerase chain reaction assay among infants enrolled in the Women and Infants' Transmission Study. *J Pediatr*, 1996. 129(2):198-207.
2. Pugatch D. Testing infants for human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(7):711-2.
3. Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM, et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. *J Infect Dis*, 1997. 175(3):707-11..
4. Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR*, 2001.50(RR-19):1-110.
5. Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Ped Infect Dis J*, 1999. 18(1):30-5.
6. Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(2):192-5.
7. Nielsen, K. & Bryson, Y.J. Diagnosis of HIV infection in children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 47 (2000), 39-63.
8. Kline NE, Schwarzwald H, Kline MW. False Negative DNA Polymerase Chain Reaction In An Infant With Subtype C HIV-1 Infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(9):885-6.
9. Obaro SK, Losikoff P, Harwell J, Pugatch D. Failure of serial human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reactions to identify human immunodeficiency virus type 1 clade A/G. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(2):183-4.
10. Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 24(5):401-7.
11. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*, 1992. 327(17):1246-7.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human

immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1999. 48(RR-13):1-27, 29-31.

13. Pediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA). HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. *AIDS* 1998; 12: F1-F8.
14. Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:398-406.
15. Resino S, Abad ML, Bellon JM, Gurbindo D, Leon JA, Muñoz-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; 118:241-6.

MODULO 2: MANIFESTACIONES CLINICAS

2.1- Historia natural de la infección VIH

La infección VIH tiene, en la edad pediátrica, particularidades propias, que es preciso conocer. La mayoría de niños se infectan por transmisión vertical, y ello determina que el VIH incida en una etapa de pleno desarrollo y diferenciación celular. El VIH condiciona un grave trastorno de la inmunidad, que se manifiesta clínicamente por infecciones graves y/o recurrentes y una mayor predisposición para el desarrollo de algunas neoplasias. En el niño además parte de las manifestaciones clínicas son resultado del efecto citopático directo del virus a nivel de distintos órganos y tejidos.

La progresión de la enfermedad, en ausencia de tratamiento, es más rápida en niños infectados por transmisión vertical, si se compara a la historia natural de la infección en adultos, adolescentes e incluso a niños infectados por otros mecanismos (transmisión sexual o parenteral). Este hecho probablemente sea debido a la inmadurez del sistema inmunológico durante las primeras semanas de vida, incapaz de controlar la elevada replicación del VIH, así como a la presencia de un mayor número de células susceptibles de ser infectadas. Los adultos, tras la infección presentan un pico de viremia (10^5 - 10^6 copias ARN VIH/ml) que desciende entre 2 y 3 Log_{10} durante los 2-3 meses siguientes, pudiendo permanecer estable posteriormente durante años. Los niños que se infectan durante el embarazo o en el momento del parto, presentan cargas virales muy elevadas, con picos que pueden superar 10^6 copias de ARN-VIH/ml durante los primeros meses, manteniéndose altas (105 copias de ARN/ml) hasta los tres años, y estabilizándose sólo a partir de entonces.

Puesto que la mayoría de los niños adquieren la infección en las últimas semanas del embarazo o en el momento del parto, son asintomáticos al nacer. Los recién nacidos con sintomatología sugestiva de infección VIH (adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia) tienen un elevado riesgo (40%) de progresar a sida antes del año (25). El periodo de incubación de la infección VIH por transmisión vertical se sitúa como media en 4-5 meses (mediana 5 meses) a diferencia de los 4,4 años post-infección de los adultos. La sintomatología clínica, es inespecífica e incluye, entre otras manifestaciones: las linfadenopatías (en especial axilares e inguinales), la candidiasis oral, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la dermatitis o eccema seborreico, la incidencia de estas manifestaciones es mucho más elevada en los niños infectados que en los lactantes expuestos no infectados. A éstas manifestaciones se asocia con

frecuencia una escasa ganancia de peso o detención del crecimiento. Algunos niños, entre el 15 y el 25% con infección VIH por transmisión vertical presentan una forma de enfermedad con peor pronóstico y progresión más rápida, caracterizada por infecciones bacterianas graves (sepsis, neumonías, abscesos, meningitis) así como enfermedades diagnósticas de sida (infecciones oportunistas, encefalopatía asociada al VIH), antes de cumplir los 12 meses de vida, con una supervivencia inferior a 2 años.

La edad media de progresión a sida en pacientes con infección VIH por transmisión vertical es de 4 a 6 años, en contraposición a los 9,8-15 años post-infección de los adultos. El riesgo de desarrollar sida, es especialmente alto durante el primer año de vida (10-30 %) y disminuye a partir de entonces al 2-3 % anual. En estudios de cohortes, prospectivos, de pacientes pediátricos con infección VIH por transmisión vertical que no habían recibido TAR, realizados tanto en USA como en Europa, entre un 20 y un 36% de los pacientes desarrollaron sida entre el primer y segundo año, y entre el 36 y el 50%, entre los 4-6 años (28-31). A pesar de que no todos los pacientes presentan criterios clínicos de sida, la mayoría de los niños, entre el 69 y el 96% del total según las series, presentan síntomas o signos asociados a la infección VIH durante el primer año (infección aguda).

En ausencia de tratamiento la mortalidad asociada al VIH es elevada durante el primer año (6-16%), decreciendo un 3,5% anual hasta los 7 años, para incrementarse de nuevo a partir de esta edad. La supervivencia mediana de los pacientes pediátricos que no recibieron tratamiento se sitúa entre los 7,1 y los 8 años. La primera causa de mortalidad en los pacientes pediátricos es la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en especial durante el primer año de vida, la infección por *Mycobacterium avium*, y las infecciones bacterianas (32-34).

Los Centros para el control de las Enfermedades (CDC), establecieron en el año 1994 un sistema de clasificación de la enfermedad VIH para los menores de 13 años, que tiene en cuenta tanto la situación clínica como inmunológica de los niños (Anexo I) (35). La clasificación, incluyó también los criterios necesarios para el diagnóstico de la infección. Los CDC definieron 4 categorías clínicas mutuamente excluyentes: **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 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 linfocítica (NIL). La NIL, es una manifestación patognomónica de la infección VIH pediátrica, que aún 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, aún cuando algunos de ellos pueden pasar directamente de categoría N o A a la C. Esta misma clasificación tenía en cuenta la situación inmunológica 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: N1, N2, N3, A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3. Aplicando el modelo de Markov a una cohorte de 2148 pacientes pediátricos nacidos entre 1982 y 1983 incluidos en el Pediatric Spectrum Disease Project, el tiempo medio de cada categoría fue de 10 meses para el estadio N, 4 meses para el estadio A, 65 meses (5,4 años) para el estadio B y 34 meses para el C. La media y mediana del tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la categoría C, fue de 6,6 y 5 años respectivamente. Aplicando este mismo modelo a pacientes Europeos los resultados fueron similares. En términos generales, los niños presentan antes de los 12 meses sintomatología propia del estadio A y a partir del segundo año progresan con manifestaciones clínicas definidas en la categoría B, donde por término medio en ausencia de tratamiento los niños se mantienen durante 5 años. Los pacientes con formas más graves de enfermedad y en ausencia de tratamiento (Categoría C) tienen una supervivencia media de 34 meses, situándose la mediana de supervivencia en esta categoría en 2 años. Los niños con varias manifestaciones clínicas a lo largo de su vida, serán incluidos dentro de la categoría clínica que contemple la manifestación más grave y del estadio inmunológico correspondiente al recuento y/o porcentaje (siempre confirmado) menor de linfocitos CD4. Actualmente aún cuando los pacientes presenten una regresión de su sintomatología y una normalización del recuento de sus CD4, no modifican su estadio clínico-inmunológico.

En Marzo de 2014, los CDC establecieron una nueva clasificación de la infección en estadios, común para **adultos y menores de 13 años**, en la que se incluyen 4 Estadios (0--1-2 y 3), los pacientes que cumplen las condiciones clínicas o inmunológicas del Estadio 3 son considerados sida.

La OMS dispone de una clasificación de la infección VIH pediátrica, también otra para adultos, basada fundamentalmente en criterios clínicos (Box 1 y Box 2 y Tablas subsiguientes). Hace un año los CDC establecieron una nueva clasificación de la infección VIH pediátrica (menores de 13 años), que establece las siguientes categorías clínicas de los pacientes sintomáticos: Manifestaciones clínicas asociadas al VIH leves (Estadio 1), Clínica asociada al VIH moderada (Estadio 2) Manifestaciones clínicas asociadas al VIH, Manifestaciones clínicas

definitorias de inmunodepresión asociadas al VIH (SIDA o Estadio 3) (Tabla 7). Así mismo, se han redefinido las categorías inmunológicas que quedan resumidas en la Tabla 6.

Se han establecido varios factores pronósticos relacionados con la clínica, así la infección prenatal, el bajo peso al nacer, la enfermedad avanzada en la madre, el inicio precoz de la sintomatología, las infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis jiroveci*), la presencia de clínica neurológica asociada al VIH (encefalopatía VIH) y la anemia grave, han demostrado ser marcadores pronósticos que han sido correlacionados en algunas de estas situaciones con la carga viral o los linfocitos CD4.

En niños de más de 3 años, deberemos valorar el peso, la talla y el estado nutricional, puesto que el enlentecimiento, retraso o parada del desarrollo ponderoestatural es una manifestación frecuente en los pacientes pediátricos que se correlaciona con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y supone por ello una de las indicaciones de iniciar tratamiento.

En la última década el mejor conocimiento de la enfermedad, la identificación precoz de los pacientes infectados y la introducción de la profilaxis de las infecciones oportunistas, han determinado una reducción de la mortalidad de los pacientes con infección VIH pediátrica. No obstante, la mejora más espectacular en el pronóstico de la enfermedad VIH se debe a la introducción del TARGA, que ha reducido la mortalidad hasta prácticamente hacerla desaparecer, así como de progresión a sida de los niños infectados. Los niños que inician precozmente el TARGA son en la actualidad asintomáticos.

En resumen la infección VIH en los niños es una infección sintomática y sólo entre el 6-15% de los niños infectados por transmisión vertical no presentan clínica antes de los 5 años. Aún que las manifestaciones clínicas pueden tener en niños mayores un menor valor predictivo para determinar la evolución de la enfermedad VIH, que el recuento-porcentaje de linfocitos CD4 o la carga viral, son de fácil y rápida obtención, por lo que siempre deben ser tenidas en cuenta. En aquellos países con pocos recursos la clínica guiará la indicación del TAR, tal y como establecen las actuales recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de la OMS (2006), basadas fundamentalmente en criterios clínicos.

Se analizan a continuación las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por VIH en la edad pediátrica, algunas de ellas son utilizadas para la clasificación de la enfermedad (Tablas 1-4 y 6-7):

Manifestaciones inespecíficas. Presentes en la mayoría de los niños infectados: linfadenopatías (bilaterales: región axilar, inguinal, laterocervicales, etc.), hepatomegalia, esplenomegalia, candidiasis oral, dermatitis eczematosa, retraso pondostatural y/o pérdida ponderal, fiebre y diarrea inespecífica. En la última clasificación de la infección por VIH en los niños (CDC, 1994), han sido establecidos los nuevos criterios para definir el síndrome de emaciación o caquéctico (*wasting syndrom*) secundario a la infección por VIH, el cual incluye pérdida de peso, retraso pondostatural, fiebre y diarrea inespecífica cuando adquieren la gravedad que su definición establece.

Infecciones bacterianas. Son características de la infección por VIH en el niño. Se trata de infecciones graves y, en ocasiones, recurrentes, como neumonía, sepsis, abscesos y celulitis. Los gérmenes más frecuentemente aislados son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* sp, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas* sp (estos dos últimos más habituales en pacientes hospitalizados). Las infecciones del tracto respiratorio superior (otorrinolaringológicas: otitis y sinusitis), las diarreas (*Salmonella* y *Campylobacter*), las infecciones urinarias y las infecciones cutáneas son comunes en estos pacientes.

Neumonía intersticial linfoide (NIL). Esta entidad es criterio diagnóstico de SIDA en niños menores de 13 años. Existe una variante nodular: la hiperplasia pulmonar linfoide. Más de la mitad de los niños con SIDA presentan NIL en el curso de su vida. Se trata de una afectación pulmonar por infiltración de células linfoides y plasmáticas a la altura de los septos alveolares y peribronquiolares. El infiltrado es bilateral, de características reticulonodulares, que afecta predominantemente la región parahiliar. Se acompaña a menudo de adenopatías hiliares y mediastínicas. La infiltración es progresiva, lo cual confiere el carácter crónico a la entidad. La clínica difiere entre unos pacientes y otros; aunque puede presentarse precozmente, en la mayoría de los niños se establece el diagnóstico después del primer año. Puede existir cierto grado de hipoxemia (*clubbing*), tos, taquipnea y la auscultación pulmonar suele mostrar signos de espasticidad. En niños afectados de NIL se ha demostrado la presencia en tejido pulmonar de DNA del virus Epstein-Barr (VEB) y RNA del VIH. Muchos de estos niños poseen títulos altos de anticuerpos frente al VEB. Se especula que el citado virus puede desempeñar un importante papel en la etiopatogenia de esta entidad.

Manifestaciones neurológicas. Se ha propuesto un nuevo término para definir la afectación del SNC secundaria a esta infección: *encefalopatía progresiva de la infancia asociada al VIH*. La forma más grave, aunque no la más común de este cuadro, tiene un curso progresivo-subagudo que afecta predominantemente a lactantes y niños pequeños; Se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones de las áreas cognitiva, motora y del lenguaje, y de las funciones adaptativas, con una pérdida de las adquisiciones conseguidas y disminución de gestos y vocalizaciones; a menudo se acompaña de apatía, falta de interés por el entorno o aumento de la hiperactividad y labilidad emocional (irritabilidad) y es característica la tetraparesia espástica con afectación pseudobulbar o sin ella. La forma más frecuente de afectación neurológica de los niños con infección por VIH (anteriormente encefalopatía estática) se caracteriza por un curso más insidioso. Son niños que no alcanzan el desarrollo esperado para su edad, con un retraso más o menos importante, un cociente intelectual bajo, sin presentar en ningún momento pérdida de adquisiciones. Pueden presentar déficit motores asociados a las alteraciones cognitivas. A medida que la enfermedad por VIH avanza, el deterioro neurológico es más importante. La incidencia de manifestaciones neurológicas en los niños con infección por VIH varía según los estudios. Aproximadamente, el 20 % de los niños presentan clínica de encefalopatía secundaria al VIH, y en el 12 % de los casos es la primera manifestación diagnóstica de SIDA. Las manifestaciones neurológicas se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad.

Infecciones oportunistas. Se presentan en general cuando el deterioro de la inmunidad celular es importante. La infección oportunista más frecuente en niños infectados por el VIH es la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (NPJ). Es la enfermedad índice más frecuente en el diagnóstico del SIDA infantil, consiguiéndose reducir el número de episodios tras la introducción de la profilaxis primaria de la misma. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la NIL, dada la mayor gravedad del cuadro clínico; en la NPJ no son frecuentes los hallazgos patológicos en la auscultación. La clínica característica de tos, taquipnea progresiva, disnea y fiebre, suele estar presente. La radiografía de tórax muestra la presencia de infiltrados bilaterales, pero puede ser normal al inicio. Existe una importante elevación de los niveles de láctico-deshidrogenasa sérica. Tiene una elevada morbimortalidad, en especial cuando se presenta en lactantes pequeños y, en muchos casos, es la primera manifestación de la enfermedad, lo cual ha dado pie a que en la actualidad se recomiende la profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* a todos los hijos de madres con infección por VIH, hasta que esta pueda ser descartada. Puede asociarse a otras infecciones: sobreinfecciones bacterianas en los niños con ventilación mecánica y/o virales, en especial por CMV.

Otras infecciones oportunistas son candidiasis esofágica, criptosporidiasis, infección diseminada por CMV (neumonía, esofagitis, coriorretinitis, etc.), toxoplasmosis, micobacteriosis atípicas e infección diseminada por herpes virus. La criptococosis, la tuberculosis y la leucoencefalopatía multifocal ocurren en menos del 1 % de los niños infectados.

Otras infecciones. Pueden presentarse concomitantemente otras infecciones virales, como varicela, con un curso generalmente más grave, herpes zoster, rubéola y sarampión con evolución mortal en algunos casos, e infección por VEB. Dada la gran morbimortalidad del sarampión en este grupo de pacientes, debe procederse a una inmunización sistemática frente a este virus y administrar una dosis de recuerdo, si los títulos tras la vacunación no son protectores.

Las infecciones virales frecuentes en la edad pediátrica revisten mayor gravedad en los niños con infección por VIH, en especial las neumonías (virus respiratorio sincitial, adenovirus, parainfluenza e influenza) y gastroenteritis (enterovirus). Los niños infectados por VIH constituyen, además, un reservorio de estos virus, hecho que debe considerarse con el fin de evitar la infección en otros pacientes.

Neoplasias. Poco frecuentes en esta edad, el sarcoma de Kaposi se ha diagnosticado en algunos niños; su incidencia es baja, al igual que la de los linfomas no hodgkinianos tipo B (linfoma de Burkitt) y el linfoma primario del SNC. El aumento de la supervivencia de los niños infectados ha condicionado un incremento de las neoplasias en la infección por VIH pediátrica en los últimos años; sin embargo, se desconoce el efecto de los nuevos tratamientos sobre estas enfermedades. En los niños tratados con ZDV se ha observado un aumento de tumores de estirpe muscular (leiomiomas-leiomiosarcomas).

Otras manifestaciones. *Hepatitis:* objetivable por elevación de las transaminasas; histopatológicamente cuadro superponible a hepatitis crónica activa o hepatitis de células gigantes, cuyo responsable directo es probablemente el propio VIH. Debe diferenciarse de la hepatitis que pueden presentar los niños con infección por VIH, coinfectados por otros virus hepatotropos, como los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC). *Nefropatía:* en muchos niños se observan alteraciones del sedimento urinario. En algunos de ellos se ha constatado proteinuria con hipoalbuminemia y edemas: síndrome nefrótico, que puede evolucionar hacia la insuficiencia renal terminal. La biopsia renal puede evidenciar glomerulosclerosis focal o glomerulonefritis mesangial proliferativa. *Alteraciones cardíacas:* miocarditis y

miocardiopatías, que suelen abocar a una insuficiencia cardíaca congestiva. Se han descrito también arritmias. *Alteraciones digestivas*: pancreatitis, hidropesía vesicular, síndrome de malabsorción. Estas alteraciones interfieren en el estado nutritivo. La infección por el VIH favorece otras infecciones; sin embargo, ha sido demostrado el efecto patógeno directo del VIH sobre el tubo digestivo. *Vasculitis, neuritis, miositis*: debidas a efecto directo del VIH sobre estas estructuras. *Afectación ocular*: en general secundaria a infecciones de la retina. *Alteraciones hematológicas*: son frecuentes en los niños con infección por VIH. Muchas de ellas como resultado de las alteraciones inmunológicas que facilitan, con más frecuencia, en estos pacientes las enfermedades autoinmunes. Cabe destacar: trombocitopenias (en general periféricas), anemias (en ocasiones, Coombs positiva), leucopenia y neutropenias y alteraciones de la coagulación como resultado de factores anticoagulantes circulantes.

Progresión de la enfermedad. La sintomatología de la enfermedad VIH evoluciona rápidamente desde las primeras manifestaciones (linfadenopatias, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis etc) leves a cuadros clínicos que determinan una enfermedad VIH moderada o grave. La mayoría de los niños son asintomáticos al nacer, aún cuando en ausencia de tratamiento antirretroviral combinado los niños infectados tienen un menor peso al esperado en relación a la edad gestacional. Los niños infectados prenatalmente, con formas graves de enfermedad pueden presentar: púrpura petequeal, ictericia, hepatoesplenomegalia y adenopatías dentro del primer mes de vida, con alteraciones analíticas como elevación de los enzimas hepáticos, anemia e hiper o hipogammaglobulinemia.

Estudios diseñados para determinar la progresión clínica de la enfermedad en niños infectados por transmisión vertical, revelaron que la mitad de los niños desarrollan sintomatología grave, diagnóstico de SIDA, antes de los 5 años, sobreviviendo el 75% a esta edad. El periodo de incubación de SIDA fue de 4,8 años, y la edad media de supervivencia 9,4 años.

Algunos autores han considerado que la infección VIH en el niño sigue un curso bimodal o dos patrones distintos:

1. Una forma de inicio precoz, en la que las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecen antes de los 6 meses, con presencia de encefalopatía, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, síndrome caquéctico e infecciones bacterianas recidivantes. El

período de incubación es corto y la edad media de diagnóstico de SIDA es de 12 meses con el pico más importante a los 6 meses. La tasa de supervivencia de este grupo de pacientes es baja, pues entre un 17-25% fallece antes de los 2 años de edad. La mayor gravedad de la enfermedad se correlaciona con marcadores biológicos de mal pronóstico. Aproximadamente entre el 15 y el 30 % de los niños infectados no tratados estarían en este grupo.

2. La segunda forma de progresión más lenta, en que se encontrarían el 70-85 % de los niños infectados por transmisión vertical, con inicio de la sintomatología tardía y entre cuyas manifestaciones clínicas destaca la neumonía intersticial linfoide, los procesos linfoproliferativos (linfadenopatías, hepatosplenomegalia e hipertrofia parotídea) y las infecciones bacterianas no invasivas (otitis, sinusitis). El período de incubación del SIDA es más prolongado, siendo la edad media del diagnóstico de 3 años.

Factores pronósticos

Los marcadores clínicos, biológicos y virológicos para determinar el pronóstico tienen gran importancia en el control y seguimiento de los niños y adultos infectados por el VIH.

Entre los *marcadores clínicos* que establecen el pronóstico de la enfermedad está la edad de diagnóstico de SIDA. Los niños diagnosticados antes del año tienen una menor supervivencia, en relación con los que cumplen criterios de SIDA más tardíamente. El inicio precoz de la clínica confiere, pues, un mal pronóstico a la infección por VIH. Manifestaciones como la NPJ, la encefalopatía progresiva, las infecciones bacterianas graves, las infecciones oportunistas, la anemia, la miocardiopatía, la hepatitis, la candidiasis oral persistente y el retraso pondo-estatural son asimismo marcadores clínicos de mal pronóstico.

Sin embargo diferentes estudios prospectivos que incluyen un elevado número de niños infectados por transmisión vertical, determinan que en realidad los niños seguirían entre tres y cuatro patrones que han sido utilizados para la nueva clasificación de la infección por el VIH para menores de 13 años (CDC, 1994) (Tablas 1-3). En esta nueva clasificación se ha tenido en cuenta la historia natural de la infección VIH en la edad pediátrica, así como los así como los criterios diagnósticos de la infección acordes con los métodos disponibles en la actualidad y es considerada la situación inmunológica.

CATEGORÍA C: SINTOMATOLOGÍA GRAVE

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

CATEGORIA 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/mm³), o trombocitopenia (<100.000/mm³) 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.
- Leiomioma.
- 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 SIDA

Categoría C: Síntomatología grave SIDA

- 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).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes.
- Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos).
- 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 computerizada 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.
- 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.
- Histoplasmosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de SNC.
- Linfoma de Burkitt, o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diseminada o extrapulmonar.
- 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).
- 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).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Bacteriemia por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida.

Síndrome de emancipación en ausencia de otra enfermedad que coincida con la infección VIH que justifique los siguientes hallazgos: **A)** Pérdida mantenida de peso >10% , ó **B)** Pérdida de peso durante el seguimiento al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año, ó **C)** Peso por debajo del percentil 5, en tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días **además de:** **a)** diarrea crónica (ej, 2 ó más deposiciones por día durante al menos 30 días, o **b)** fiebre documentada (durante un período mínimo de 30 días, intermitente o constante).

Tabla 2. CATEGORIAS INMUNOLÓGICAS BASADAS EN EL RECUENTO DE LINFOCITOS T-CD4+ ESPECIFICOS PARA CADA EDAD EN NUMERO TOTAL Y EN PORCENTAJE.

Categoría inmunológica	EDAD DE LOS NIÑOS					
	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	mL	(%)	ml	(%)	ml	(%)
1: Sin inmunodepresión	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2: Inmunodepresión Moderada	750-1499	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: Sintomatología leve	B+: Sintomatología moderada	C+: Sintomatología grave
1: Sin inmunodepresión	N1	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).

+ Las condiciones clínicas de la categoría C y la Neumonía Intersticial Linfoide de la categoría B, deben declararse a los departamentos de sanidad de las Comunidades autónomas y/o al Registro Nacional del SIDA como casos de SIDA.

Box 1. WHO case definition for HIV infection

Adults and children 18 months or older

HIV infection is diagnosed based on:

positive HIV antibody testing (rapid or laboratory-based enzyme immunoassay). This is confirmed by a second HIV antibody test (rapid or laboratory-based enzyme immunoassay) relying on different antigens or of different operating characteristics;

and/or;

positive virological test for HIV or its components (HIV-RNA or HIV-DNA or ultrasensitive HIV p24 antigen) confirmed by a second virological test obtained from a separate determination.

Children younger than 18 months:

HIV infection is diagnosed based on:

positive virological test for HIV or its components (HIV-RNA or HIV-DNA or ultrasensitive HIV p24 antigen) confirmed by a second virological test obtained from a separate determination taken more than four weeks after birth¹.

Positive HIV antibody testing is not recommended for definitive or confirmatory diagnosis of HIV infection in children until 18 months of age.

Box 2. Criteria for diagnosis of advanced HIV (including AIDS^a) for reporting

Clinical criteria for diagnosis of advanced HIV in adults and children with confirmed HIV infection:

presumptive or definitive diagnosis of any stage 3 or stage 4 condition^b.

and/or;

Immunological criteria for diagnosing advanced HIV in adults and children five years or older with confirmed HIV infection:

CD4 count less than 350 per mm³ of blood in an HIV-infected adult or child.

and/or;

Immunological criteria for diagnosing advanced HIV in a child younger than five years of age with confirmed HIV infection:

%CD4+ <30 among those younger than 12 months;

%CD4+ <25 among those aged 12–35 months;

%CD4+ <20 among those aged 36–59 months.

a AIDS in adults and children is defined as; clinical diagnosis (presumptive or definitive) of any stage 4 condition (defined in Annex 1) with confirmed HIV infection: OR immunological diagnosis in adults and children with confirmed HIV infection and >5 years of age; first-ever documented CD4 count less than 200 per mm³ or %CD4+ <15: OR among children with confirmed HIV infection aged 12–35 months first ever documented %CD4 <20: OR among children with confirmed HIV infection and less than 12 months of age first ever documented %CD4 <25.

b Annex 1 provides criteria for presumptive or definitive diagnosis of all conditions.

Table 1. WHO clinical staging of established HIV infection

HIV-associated symptoms	WHO clinical stage
Asymptomatic	1
Mild symptoms	2
Advanced symptoms	3
Severe symptoms	4

Table 2. WHO immunological classification for established HIV infection

HIV-associated immunodeficiency	Age-related CD4 values			
	<11 months (%CD4+)	12–35 months (%CD4+)	36–59 months (%CD4+)	>5 years (absolute number per mm ³ or %CD4+)
None or not significant	>35	>30	>25	> 500
Mild	30–35	25–30	20–25	350–499
Advanced	25–29	20–24	15–19	200–349
Severe	<25	<20	<15	<200 or <15%

Table 3. WHO clinical staging of HIV/AIDS for adults and adolescents with confirmed HIV infection¹

Clinical stage 1
Asymptomatic Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2
Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight) ¹ Recurrent respiratory tract infections sinusitis, tonsillitis, otitis media and pharyngitis) Herpes zoster Angular cheilitis Recurrent oral ulceration Papular pruritic eruptions Seborrhoeic dermatitis Fungal nail infections

Clinical stage 3

Unexplainedⁱ severe weight loss (>10% of presumed or measured body weight)
Unexplained chronic diarrhoea for longer than one month
Unexplained persistent fever (above 37.6°C intermittent or constant, for longer than one month)
Persistent oral candidiasis
Oral hairy leukoplakia
Pulmonary tuberculosis (current)
Severe bacterial infections (such as pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis or bacteraemia)
Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis
Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 × 10⁹ per litre) or chronic thrombocytopaenia (<50 × 10⁹ per litre)

Clinical stage 4ⁱⁱ

HIV wasting syndrome
Pneumocystis pneumonia
Recurrent severe bacterial pneumonia
Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital or anorectal of more than one month's duration or visceral at any site)
Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)
Extrapulmonary tuberculosis
Kaposi's sarcoma
Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs)
Central nervous system toxoplasmosis
HIV encephalopathy
Extrapulmonary cryptococcosis including meningitis
Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection
Progressive multifocal leukoencephalopathy
Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea)
Chronic isosporiasis
Disseminated mycosis (coccidiomycosis or histoplasmosis)
Recurrent non-typhoidal Salmonella bacteraemia
Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin) or other solid HIV-associated tumours
Invasive cervical carcinoma
Atypical disseminated leishmaniasis
Symptomatic HIV-associated nephropathy or symptomatic HIV-associated cardiomyopathy

i Unexplained refers to where the condition is not explained by other causes.

ii Some additional specific conditions can also be included in regional classifications (such as reactivation of American trypanosomiasis [meningoencephalitis and/or myocarditis] in the WHO Region of the Americas and disseminated penicilliosis in Asia).

Table 4. WHO clinical staging of HIV/AIDS for children with confirmed HIV infection

Clinical stage 1
Asymptomatic Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2
Unexplained persistent hepatosplenomegaly Papular pruritic eruptions Fungal nail infection Angular cheilitis Lineal gingival erythema Extensive wart virus infection Extensive molluscum contagiosum Recurrent oral ulcerations Unexplained persistent parotid enlargement Herpes zoster Recurrent or chronic upper respiratory tract infections (otitis media, otorrhoea, sinusitis or tonsillitis)
Clinical stage 3
Unexplained ^d moderate malnutrition or wasting not adequately responding to standard therapy Unexplained persistent diarrhoea (14 days or more) Unexplained persistent fever (above 37.5°C intermittent or constant, for longer than one month) Persistent oral candidiasis (after first 6–8 weeks of life) Oral hairy leukoplakia Acute necrotizing ulcerative gingivitis or periodontitis Lymph node tuberculosis Pulmonary tuberculosis Severe recurrent bacterial pneumonia Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis Chronic HIV-associated lung disease including bronchiectasis Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 × 10 ⁹ per litre) and or chronic thrombocytopaenia (<50 × 10 ⁹ per litre)

Clinical stage 4ⁱ

Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition not responding to standard therapy

Pneumocystis pneumonia

Recurrent severe bacterial infections (such as empyema, pyomyositis, bone or joint infection or meningitis but excluding pneumonia)

Chronic herpes simplex infection (orolabial or cutaneous of more than one month's duration or visceral at any site)

Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)

Extrapulmonary tuberculosis

Kaposi sarcoma

Cytomegalovirus infection: retinitis or cytomegalovirus infection affecting another organ, with onset at age older than one month

Central nervous system toxoplasmosis (after one month of life)

Extrapulmonary cryptococcosis (including meningitis)

HIV encephalopathy

Disseminated endemic mycosis (coccidiomycosis or histoplasmosis)

Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection

Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea)

Chronic isosporiasis

Cerebral or B-cell non-Hodgkin lymphoma

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Symptomatic HIV-associated nephropathy or HIV-associated cardiomyopathy

ⁱ Unexplained refers to where the condition is not explained by other causes.

Table 7: HIV-Related Symptoms (page 1 of 2)

Mild HIV-Related Symptoms
<p>Children with two or more of the conditions listed but none of the conditions listed in Moderate Symptoms category</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphadenopathy (≥ 0.5 cm at more than 2 sites; bilateral at 1 site) • Hepatomegaly • Splenomegaly • Dermatitis • Parotitis • Recurrent or persistent upper respiratory tract infection, sinusitis, or otitis media
Moderate HIV-Related Symptoms
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (hemoglobin < 8 g/dL [< 80 g/L]), neutropenia (white blood cell count $< 1,000/\mu\text{L}$ [$< 1.0 \times 10^9/\text{L}$]), and/or thrombocytopenia (platelet count $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ [$< 100 \times 10^9/\text{L}$]) persisting for ≥ 30 days • Bacterial meningitis, pneumonia, or sepsis (single episode) • Candidiasis, oropharyngeal (thrush), persisting (> 2 months) in children older than age 6 months • Cardiomyopathy • Cytomegalovirus infection, with onset before 1 month • Diarrhea, recurrent or chronic • Hepatitis • Herpes simplex virus stomatitis, recurrent (> 2 episodes within 1 year) • Herpes simplex virus bronchitis, pneumonitis, or esophagitis with onset before 1 month • Herpes zoster (shingles) involving at least 2 distinct episodes or more than 1 dermatome • Leiomyosarcoma • Lymphoid interstitial pneumonia or pulmonary lymphoid hyperplasia complex • Nephropathy • Nocardiosis • Persistent fever (lasting > 1 month) • Toxoplasmosis, onset before 1 month • Varicella, disseminated (complicated chickenpox)
Stage-3-Defining Opportunistic Illnesses In HIV Infection
<ul style="list-style-type: none"> • Bacterial infections, multiple or recurrent^a • Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs • Candidiasis of esophagus • Cervical cancer, invasive^b • Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary • Cryptococcosis, extrapulmonary • Cryptosporidiosis, chronic intestinal (> 1 month duration) • Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes), onset at age > 1 month • Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision) • Encephalopathy attributed to HIV^c • HSV: chronic ulcers (> 1 month duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age > 1 month) • Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary • Isosporiasis, chronic intestinal (> 1 month duration) • Kaposi sarcoma • Lymphoma, Burkitt (or equivalent term) • Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term) • Lymphoma, primary, of brain • <i>Mycobacterium avium</i> complex or <i>Mycobacterium kansasii</i>, disseminated or extrapulmonary • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> of any site, pulmonary^d, disseminated, or extrapulmonary • <i>Mycobacterium</i>, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary • <i>Pneumocystis jirovecii</i> (previously known as <i>Pneumocystis carinii</i>) pneumonia • Pneumonia, recurrent^b • Progressive multifocal leukoencephalopathy • Salmonella septicemia, recurrent • Toxoplasmosis of brain, onset at age > 1 month • Wasting syndrome attributed to HIV^c

^a Only among children aged <6 years.

^b Only among adults, adolescents, and children aged ≥6 years.

^c Suggested diagnostic criteria for these illnesses, which might be particularly important for HIV encephalopathy and HIV wasting syndrome, are described in the following references:

- Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994;43(No. RR-12).
- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992;41(No. RR-17).

Modified from:

- Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994;43(No. RR-12).
- Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection—United States, 2014. *MMWR*. 2014;63(No. RR-3):1-10.

Table 6: HIV Infection Stage^a Based on Age-Specific CD4 Cell Count or Percentage

Stage	Age on Date of CD4 Test					
	<1 Year		1 to <6 Years		≥6 years	
	Cells/μL	%	Cells/μL	%	Cells/μL	%
1	≥1,500	≥34%	≥1,000	≥30	≥500	≥26
2	750–1499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

^a The stage is based primarily on the CD4 count; the CD4 count takes precedence over the CD4 percentage, and the percentage is considered only if the count is missing. If a Stage 3-defining opportunistic illness has been diagnosed (Table 6), then the stage is 3 regardless of CD4 test results.

Source: Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection—United States, 2014. *MMWR* 2014;63(No. RR-3):1-10.

2.2. MANIFESTACIONES CLINICAS EN ADOLESCENTES (7)

En nuestro país la mayoría de adolescentes se han infectado por transmisión vertical, siendo en ellos la progresión de la enfermedad, en ausencia de tratamiento, más rápida si se compara a la evolución de la enfermedad en adultos o niños o adolescentes infectados por otros mecanismos (transmisión sexual o parenteral). Además las características clínicas de los pacientes con infección VIH por transmisión vertical son distintas de la clínica que presentan los jóvenes que se infectan durante la adolescencia y por este motivo las trataremos en dos apartados:

A.- Manifestaciones clínicas de los adolescentes con infección VIH por transmisión vertical (y aquellos pacientes pediátricos que adquirieron la infección durante los primeros años de su vida por otros mecanismos -generalmente transfusiones o derivados sanguíneos contaminados-).

Clínica. La mayoría de los pacientes con infección VIH por transmisión vertical, en ausencia de tratamiento son sintomáticos y sólo un 2,5% de los mayores de 10 años no han presentado clínica de infección VIH o inmunodepresión (recuentos de $CD4 \geq 25\%$), durante este tiempo y no presenta criterios de tratamiento ARV. Por este motivo, prácticamente todos han sido identificados previamente y están o han estado expuestos a los fármacos ARV por indicación clínica, inmunológica o virológica. Muchos de los que han conseguido control de la replicación viral, presentan mejoría o práctica regresión de la clínica que manifestaron antes de iniciar tratamiento: recuperación del peso, reducción de las infecciones, mejoría de la anorexia, de la hepatoesplenomegalia y adenomegalias, etc, así como normalización de: la anemia, los enzimas hepáticos, el recuento de plaquetas, el número absoluto y/o porcentaje de linfocitos CD4. Sin embargo como consecuencia del tratamiento que les ha permitido sobrevivir, aproximadamente una tercera parte presentan un síndrome de redistribución de la grasa corporal y otras manifestaciones clínicas secundarias a éste. Por otro lado, debido a que los pacientes de edad superior a 12 años nacieron en la era previa al TARGA, y por lo tanto no pudieron beneficiarse de un tratamiento precoz, tienen un mayor riesgo de haber acumulado resistencias y de no haber logrado un control completo de la replicación viral, con manifestaciones clínicas que dejan en evidencia el efecto citopático del VIH. Además la

efectividad del TAR, viene condicionada por el cumplimiento, y dadas las características del tratamiento, es precisamente en la adolescencia donde los problemas de adherencia son más importantes y constituyen la primera causa de fracaso terapéutico (ver apartado Cumplimiento).

El grupo de adolescentes infectados que atendemos en muestras consultas, es un conjunto heterogéneo de pacientes que incluye chicos/chicas con enfermedad avanzada con criterios diagnósticos de sida, supervivientes de épocas anteriores, pacientes poco sintomáticos que representan al grupo de progresores lentos, todos ellos en tratamiento antirretroviral y excepcionalmente pacientes que aún sin tratamiento no presentan manifestaciones clínicas ni inmunodeficiencia, pacientes no progresores (LTNP).

En los estudios de cohortes son manifestaciones comunes en este grupo:

- Peso y talla por debajo de los percentiles establecidos como normales para la edad.
- Retraso de la pubertad.
- Trastornos Psiquiátricos y Neurocognitivos.
- **Las manifestaciones clínicas de los adolescentes vendrán determinadas fundamentalmente por su situación inmunológica, el daño citopático del VIH en diferentes órganos, y otras coinfecciones que puedan presentar.**

Infecciones bacterianas. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes, siguen ocupando un primer lugar las infecciones bacterianas, en especial aquellas por gérmenes capsulados. Es importante por este motivo mantener el calendario vacunal al día, que deberá incluir las vacunas frente a *Pneumococo*, *haemophilus* y *meningococo*. La vacuna conjugada frente a neumococo se espera reduzca en un futuro el riesgo de infección invasiva, no obstante ninguno de nuestros adolescentes la recibió. La vacuna polisacarida 23-valente frente a neumococo, debe ser administrada y los pacientes serán revacunados entre los 3 y 5 años de la primera dosis si esta se administró antes de los 10 años y a los 5-10 años si se administró más allá de los 10 años. Algunos trabajos sugieren que la vacunación previa con dos dosis de vacuna conjugada separadas entre sí, 8 semanas y seguidas de la vacuna polisacárida, podrían aumentar la respuesta de ésta última. Entre las Infecciones más frecuentes, ocupan un primer lugar las Neumonías, aún cuando su incidencia tras la introducción de TAR es comparable a la de la población general. Por el contrario el riesgo de presentar bacteriemia, sepsis y otras infecciones aún cuando desciende de forma espectacular tras la introducción de TAR, sigue siendo más elevado que en los niños no infectados.

Neumonía Intersticial Linfoide. Aún cuando la sintomatología clínica se reduce con la edad en aquellos pacientes en TAR, aquellos adolescentes sin control de la replicación viral, o con inmunodepresión siguen presentando cuadros respiratorios recidivantes, más frecuentes si son fumadores y las alteraciones radiológicas características del cuadro. Las imágenes radiológicas, obligan a realizar el diagnóstico diferencial con infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis*, e infecciones por *Mycobacterias*).

Infecciones oportunistas. En este grupo corresponden Hepatitis C (reactivación) en ocasiones no diagnosticada previamente, debido a que el cribado de la infección se realizó tan sólo con la determinación de anticuerpos específicos. La transmisión vertical del VHC es más frecuente en madres coinfectadas y a su vez en pacientes infectados por el VIH, algunos de los niños que adquirieron la infección por el VHC no han desarrollado anticuerpos específicos, y por el contrario puede detectarse la presencia de genoma del VHC por técnica de RCP.

En pacientes procedentes de áreas con elevada endemia de TBC, es esta sin duda la IO más frecuente, y es preciso descartar la infección antes de iniciar tratamiento. Las formas de tuberculosis extra-pulmonar (ganglionar, abdominal, meningitis tuberculosa), debes ser tenidas especialmente en cuenta. Existe en pacientes inmunodeprimidos un elevado riesgo de que presenten un SIRI, motivo por el cual el tratamiento ARV deberá posponerse al menos 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento específico para la tuberculosis, y siempre que sea posible se completará este antes de iniciar TAR.

La toxoplasmosis, generalmente adquirida durante el embarazo, puede reactivarse en aquellos adolescentes que desconocen estar infectados o que están inmunodeprimidos. La mayoría debutan de forma abrupta con focalidad neurológica, fiebre o convulsiones. Es importante identificar a los pacientes con infección por toxoplasma, mediante determinación de serología, antecedente materno de toxoplasmosis, y realización sistemática del fondo de ojo. La profilaxis primaria en pacientes inmunodeprimidos disminuye el riesgo de toxoplasmosis.

La Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, suele tener un curso más sub-agudo, con tos seca persistente y disnea, parecido al de los adultos a diferencia del cuadro que presentan los lactantes infectados. Debe mantenerse un elevado grado de sospecha clínica en aquellos jóvenes inmunodeprimidos, en los que deberemos asegurar la profilaxis primaria. En adolescentes con mal cumplimiento pero en los que podemos asegurar un seguimiento, las nebulizaciones con pentamidina pueden constituir una opción terapéutica.

Complejo MAI y las Infecciones grupo herpes (CMV y herpes virus), se presentan en pacientes muy inmunodeprimidos, y por lo general se llega al diagnóstico tras estudio de un cuadro de fiebre de origen desconocido. Los pacientes con complejo MAI, pueden presentar manifestaciones hematológicas (pancitopenia), sudores nocturnos y en algunos casos masas

abdominales que corresponden a mazacotes adenopáticos. La esofagitis por herpes o CMV, se manifiesta con dolor retroesternal intenso, y debe confirmarse con la esofagoscopia, que permitirá además establecer el diagnóstico etiológico de seguridad y descartar la coinfección por *Candida* habitual en estos casos. Los pacientes con infección por CMV, pueden presentar afectación ocular (retinopatía), clínica digestiva (rectorragias por rectocolitis), neurológica (mielitis) y respiratoria.

Es importante descartar infecciones oportunistas (IO) en pacientes que van a iniciar tratamiento antirretroviral, con el fin de evitar o prevenir el Síndrome Inflamatorio por Reconstitución Inmune (SIRI, IRIS en inglés) que pueden presentar tras el inicio del mismo y es precisamente más frecuente en pacientes con inmunodepresión. Este cuadro es resultado de la reacción inflamatoria que desencadena el sistema inmune (T-específica) como respuesta a antígenos infecciosos o no infecciosos, tras inicio de TAR y aumento importante de los linfocitos CD4. La mejoría inmunológica de forma paradójica produce un empeoramiento de la clínica de la infección oportunista que se está tratando, o la aparición de clínica de infecciones latentes no identificadas previamente. Este cuadro, puede agravar y complicar la evolución del paciente. En pacientes pediátricos, adolescentes muy inmunodeprimidos se ha descrito relacionado especialmente con la tuberculosis. Por este motivo ha de descartarse, antes de iniciar TAR, la presencia de IO e iniciar si es posible el tratamiento previo de las mismas, entre las que destaca la tuberculosis. El SIRI se presenta entre los 2-3 meses de haber iniciado TAR, en pacientes con incremento de los CD4 y descenso \geq a 1 Log de la carga viral, no obstante hasta un tercio de los pacientes pueden presentar este cuadro más allá de los 3 meses de haber iniciado el TAR. El tratamiento previo de IO como la tuberculosis, reduce la incidencia del cuadro inflamatorio secundario a la reconstitución inmunológica tras TARGA que en ocasiones compromete la vida del paciente. No obstante muchas de las IO no disponen de fármacos activos, y el único tratamiento es la mejora de la inmunidad del paciente que sólo puede esperarse tras iniciar TARGA, en estos casos el tratamiento concomitante con corticoides puede minimizar el riesgo de SIRI. Es importante identificar el SIRI, y diferenciarlo del fracaso del tratamiento de la IO o complicación de la misma, de la resistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento de la IO, o el no cumplimiento por parte del paciente. Los cortico-esteroides pueden ayudar a controlar la clínica secundaria al SIRI.

Manifestaciones hematológicas. La anemia, leucopenia, neutropenia y especialmente la trombopenia inmune son manifestaciones frecuentes en los pacientes con infección VIH, sin

control de la replicación viral, que mejoran a excepción de cuando son secundarias a los antirretrovirales tras introducción de estos fármacos.

Los linfomas, constituyen la neoplasia más frecuente en los pacientes con infección VIH, que pueden debutar con este cuadro, o representar una de las complicaciones en la progresión de la enfermedad. La clínica vendrá determinada por la ubicación y extensión del mismo, estando por lo general presente la fiebre. Los linfomas de células B (Burkit) son más frecuentes en los pacientes pediátricos.

Manifestaciones neurológicas: Secuelas de la encefalopatía progresiva o estática asociada al VIH, Accidentes vasculares cerebrales secundarios a la vasculopatía que condiciona la infección viral, y a las infecciones oportunistas: TBC –meningitis, tuberculomas, toxoplasmosis cerebral y la leucoencefalopatía multifocal progresiva o los linfomas indiferenciados de SNC. En pacientes con enfermedad muy evolucionada pueden

Manifestaciones secundarias a afectación de los diversos órganos: Corazón: miocardiopatía restrictiva o dilatada, Riñón: Insuficiencia Renal crónica, síndrome nefrótico (glomerulonefritis), afectación hepática, digestiva, etc.

Entre las manifestaciones clínicas que pueden presentar los adolescentes con infección VIH por transmisión vertical no diagnosticados previamente destacan:

- Infecciones oportunistas: ocupando un primer lugar la Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, que se manifiesta por tos seca, taquipnea y fiebre o febrícula. En los pacientes con focalidad neurológica (crisis convulsivas, hemiparesia, coma), debe descartarse la toxoplasmosis cerebral y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Síndrome febril prolongado, que puede corresponder a una tuberculosis diseminada, linfoma, complejo MAI, y en pacientes inmunodeprimidos que inician o reinician TARGA un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS o SIRI).
- Pancitopenia, en aquellos pacientes con febrícula y pérdida de peso, con inmunodepresión grave debe sospechar una infección diseminada por *Mycobacterium avium intracellulare*.
- Focalidad neurológica: crisis convulsivas focales, obligaran a descartar una toxoplasmosis con afectación de SNC, linfoma primario de SNC y pueden corresponder así mismo a cuadros secundarios a accidentes vasculares cerebrales.

Es importante resaltar que a pesar de la edad, algunos de los adolescentes con infección VIH por transmisión vertical cumplen criterios de sida o son pacientes con elevado riesgo de progresión a sida y muerte. Debemos transmitir esta idea cuando se proceda al traslado a la consulta de adultos, incidiendo que precisamente por su juventud en relación al resto de población que atienden, estos pacientes precisan de un estrecho control y seguimiento.

B.- Adolescentes infectados por otras vías (durante la adolescencia).

Se trata de adolescentes infectados por transmisión sexual (la más frecuente), o por transmisión parenteral (adictos a drogas por vía parenteral o por transfusión sanguínea, excepcional en aquellos países con técnicas de cribaje del VIH en los productos sanguíneos, en España desde 1985). En muchos casos coexisten prácticas de riesgo, problemáticas sociofamiliares y problemas psicológicos que van a dificultar la adherencia al TARV, si éste fuera necesario. Más de la mitad de esta población desconoce su condición de paciente infectado por VIH.

Este subgrupo de pacientes va a presentar, en general, una clínica similar a la del adulto, con algunas peculiaridades en relación a esta época de la vida y al mecanismo de transmisión. Con frecuencia coexisten otras infecciones, fundamentalmente de transmisión sexual (ETS), aunque también de transmisión parenteral, que pueden producir sintomatología acompañante. Además, tras varios años de infección, pueden aparecer infecciones oportunistas u otra patología asociada a la inmunodepresión (en los pacientes no tratados) o también efectos secundarios en relación al uso crónico de TARV. Finalmente, cabe recordar que el adolescente se encuentra en una fase de gran desarrollo cognitivo y psicosocial, lo que le hace especialmente vulnerable (1). Así, son especialmente importantes en este grupo los trastornos de la esfera psiquiátrica (depresión, ansiedad, problemas de sueño, trastorno bipolar y/o consumo de sustancias de abuso)(2-4), y deberá evaluarse la situación emocional y el apoyo social de qué dispone cada paciente al enfrentarse al diagnóstico de la infección y al estigma social que éste conlleva.

La **infección aguda** por VIH es el periodo inmediato tras el contagio, cuando se desarrollan los anticuerpos contra el virus. Suele durar unos 2 meses, y con frecuencia se acompaña de sintomatología inespecífica. Por **infección reciente** entendemos que la infección se ha producido en los últimos 6-12 meses. Por último, **primoinfección** es un término más vago que

se refiere al conjunto de pacientes con infección aguda o reciente. En la historia natural de la infección VIH, la primoinfección se sigue de una **fase crónica o latente** que dura entre 3 y 10 años, y que precede a la situación de **inmunodepresión** propia de la enfermedad.

Al igual que los adultos, los adolescentes pueden presentar síntomas relacionados con la primoinfección (*síndrome retroviral agudo*, 65% de los casos)(8, 9), para permanecer asintomáticos durante unos años y, debutar después con infecciones oportunistas, según el tiempo de infección y la progresión de la enfermedad. Así, no es infrecuente que presenten al diagnóstico un cierto grado de inmunosupresión, incluso estando asintomáticos: el 49% y el 66% de mujeres y varones adolescentes, respectivamente, entraron en el estudio REACH (cohorte de adolescentes) con un número de CD4⁺ < 500 células/mm³. Ante un nuevo diagnóstico y síntomas inespecíficos, es fundamental conocer la cifra de linfocitos CD4⁺ y descartar una infección oportunista (incluso con ingreso hospitalario) dada su potencial morbimortalidad.

El *síndrome retroviral agudo* se asemeja a una mononucleosis o a un síndrome gripal, aparece súbitamente tras un periodo de incubación de 10-14 días (rango: 5-35 días, aunque se ha descrito hasta 10 meses después del momento del contagio), y puede presentar multitud de signos y síntomas, que aunque poco específicos, deben hacernos sospechar una infección VIH, especialmente cuando aparecen combinados y persisten en el tiempo (Tabla 1). A excepción del cansancio y las linfadenopatías, el resto de signos y síntomas suelen autolimitarse en 2-4 semanas. La presencia de linfadenopatías, la fiebre, las úlceras mucocutáneas y el exantema obligan siempre al diagnóstico diferencial con otras ETS. El adolescente no suele buscar ayuda sanitaria y, por ello, existe una gran dificultad para el diagnóstico de la infección VIH en esta fase. Será fundamental un alto grado de sospecha clínica ante situaciones de riesgo (sexo traumático, penetración anal, úlceras genitales activas, sexo por drogas o dinero, consumo de drogas, especialmente por vía parenteral, pareja con VIH conocido, o múltiples parejas). Dos estudios parecidos identificaron que hasta el 1% de síndromes mononucleares con anticuerpos heterófilos negativos (15) y de síndromes gripales en adolescentes eran debidos a una infección aguda por VIH. El diagnóstico precoz va a permitir una mejor evolución de la infección de estos pacientes y minimizará el riesgo de transmisión sexual, que es especialmente alto en esta fase, por la elevada carga viral en las secreciones genitales.

El debut durante la adolescencia con *infecciones oportunistas* en este subgrupo de pacientes es infrecuente, dado el largo periodo de latencia de la infección VIH. Las entidades que se han

descrito con mayor prevalencia serían la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la candidiasis orofaríngea o esofágica, y el sarcoma de Kaposi. Otros síntomas menos específicos que pueden estar en relación a infecciones oportunistas serían la diarrea crónica, la fiebre prolongada o la pérdida de peso.

La *coinfección con otras ETS* aumenta el riesgo de transmitir y de ser contagiado por el VIH, al aumentar la inflamación en las mucosas genitales. Es fundamental, en el adolescente recién diagnosticado de infección VIH, el descartar otras ETS (hepatitis B, lúes, gonorrea, *Chlamydia*, virus herpes simple y virus del papiloma humano) o infecciones transmisibles por vía parenteral, si es el caso (sobre todo hepatitis C). En EEUU, el 25% de las ETS ocurren en adolescentes, y el 48% en mujeres entre 15-24 años, siendo especialmente prevalentes el virus del papiloma, la gonorrea y la infección por *Chlamydia*. Por otro lado, es importante descartar otras coinfecciones que pueden condicionar el manejo terapéutico de la infección VIH, tales como la tuberculosis o la infección por toxoplasma. Finalmente, cabrá considerar la vacunación para la hepatitis B y el virus del papiloma humano en estos pacientes

El **examen físico** exhaustivo al diagnóstico de la infección VIH es fundamental y debe focalizarse en los órganos o sistemas más susceptibles a enfermedades relacionadas con la infección VIH y su progresión: piel y anejos (exantemas, sarcoma de Kaposi, onicomiosis, *Molluscum...*), linfadenopatías (supraclaviculares o axilares, asimétricas y de rápida progresión), hepatoesplenomegalia (en relación a hepatitis, micobacterias...), boca y faringe, fondo de ojo (retinopatía asociada a VIH, *Cytomegalovirus*, toxoplasma...), y región anogenital (lesiones herpéticas o por el virus del papiloma, uretritis, cervicitis...). Puede estar también indicada una evaluación neuropsiquiátrica.

Varios **datos de laboratorio** inespecíficos se asocian a la primoinfección por VIH, y pueden persistir durante meses. Inicialmente, es típica una leve leucopenia con linfopenia, a expensas de la destrucción de linfocitos T4⁺. Posteriormente, los linfocitos T8⁺ aumentan a mayor ritmo que los CD4⁺, por lo se observa una inversión del cociente T4⁺/CD8⁺. Pueden observarse también anemia y trombopenia leves, linfocitos atípicos (aunque en menor proporción que en la mononucleosis infecciosa), e hipertransaminasemia (que puede indicar también una coinfección por virus hepatotropos). En la Tabla 2 se exponen los estudios de laboratorio recomendados al diagnóstico de infección por VIH.

El **diagnóstico diferencial** del síndrome retroviral agudo por VIH incluye los síndromes

mononucleares (virus de Epstein-Barr, *Cytomegalovirus* o toxoplasma), la rubeola, la sífilis, las hepatitis virales, la infección diseminada por gonococo, y la infección estreptocócica. También el debut clínico de un lupus eritematoso sistémico puede confundirnos. Cabe recordar que los anticuerpos heterófilos son poco específicos de la mononucleosis infecciosa y no descartan la infección VIH.

Pronóstico. Algunos estudios de cohortes de pacientes seroconvertidores para VIH han demostrado que la duración del síndrome retroviral agudo es proporcional a la progresión de la enfermedad. Así, los pacientes con más de 14 días de sintomatología durante la infección aguda presentaron un 78% de probabilidad de progresión a Sida los siguientes 3 años, frente a un 10% de los seroconvertidores asintomáticos. En la actualidad, el TARV ha modificado la historia natural de la enfermedad, y probablemente también esta diferencia de progresión según la clínica de la infección aguda por VIH.

Tabla 1. Clínica de presentación más frecuente en pacientes con infección aguda por VIH.

Signos o síntomas	Frecuencia aproximada (%)
Fiebre	80-90
Linfadenopatías	35-70
Odinofagia	40-70
Artralgias	30-60
Exantema	20-70
Diarrea	25-50
Anorexia o pérdida de peso	15-70
Mialgias	40-70
Cefalea	30-40
<i>Cansado para trabajar</i>	60

Adaptada de Zetola NM *et al.* Infect Dis Clin N Am 2007;21:19 (4).

Tabla 2. Pruebas de laboratorio recomendadas al diagnóstico de infección por VIH.

Serología VIH
Contaje de CD4 ⁺
Carga viral (ARN para VIH)
Análisis de resistencias
Hemograma completo con fórmula diferencial
Bioquímica sanguínea incluyendo transaminasas, función renal, estudio lipídico
Serologías para: sífilis, VHA, VHB, VHC, toxoplasma, varicela
Extensión de Papanicolau (especialmente en mujeres, y anal en adolescentes con sexo anal).
Realizar cada 3-6 meses si resultados alterados
Considerar: Mantoux y estudio de secreciones para herpes, gonococo, <i>Chlamydia</i> , o <i>Trichomonas</i>
Considerar prueba de embarazo en mujeres adolescentes

Adaptada de Cohen DE *et al.* Infect Dis Clin N Am 2007;21:49 (10) y <http://www.guideline.gov>.

Tabla 3 Clasificación de los CDC para los adultos (MMWR 1986; 35:334-339) fue sustituida en enero de 1993 (v. tablas 1, 2 y 3), actualmente sustituida por la de 2014 que es la vigente.

CLASIFICACION DE LA INFECCION POR EL VIH Y CRITERIOS DE DEFINICION DEL SIDA ADULTOS Y ADOLESCENTES (>13 AÑOS) 1993			
Cifra de linfocitos CD4 (T4)/ μ L	Categorías clínicas		
	A ^a	B ^b	C (SIDA)
1. ≥ 500 ($\geq 29\%$) ^d	A1	B1	C1 ³
2. 200-499 (14-28%) ^d	A2	B2	C2 ³
3. < 199 (sida) ($< 14\%$) ^d	A3 ^c	B3 ³	C3 ³

Propuesta por los CDC (MMWR 1992; 41:1-7/Nº RR-17), entró en vigor en enero de 1993

Sustituye a la clasificación de 1986 -MMWR 1986; 35:334-339- y a la definición del sida de 1987 -MMWR 1987; 36:1-155-. Los objetivos fundamentales de esta nueva clasificación y definición de sida son reflejar la importancia clínica de un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/mL con independencia de que existan manifestaciones clínicas. Se han añadido tres nuevas categorías clínicas definitivas de sida a la lista de las 23 categorías aceptadas en la anterior clasificación. Todas las anteriores categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más alta posible

Comentarios.

^aLa categoría A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP).

^bLa categoría B se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las enfermedades mencionadas en la tabla 4.

^cLa categoría C se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de sida de 1987 (MMWR 1987; 36:1-155) más otras tres nuevas que se han añadido y que han sido aceptadas por la OMS para Europa (v. tabla 5). Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de sida. Las dos últimas categorías (A3 y B3) representan una ampliación respecto a la definición de 1987 basada exclusivamente en el recuento de linfocitos CD4 que de momento no ha sido aceptada por la OMS para Europa. ^dSi no se dispone del recuento de linfocitos CD4 en valor absoluto, puede utilizarse el porcentaje respecto a la cifra de linfocitos totales.

Tabla 4: ENFERMEDADES QUE DEFINEN LA INCLUSIÓN EN LA CATEGORÍA B

1. Angiomatosis bacilar
2. "Muguet" (candidiasis oral)
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
4. Displasia cervical (moderada o severa) o carcinoma *in situ*
5. Fiebre ($> 38,5$ °C) o diarrea de más de 1 mes de duración
6. Leucoplasia oral vellosa
7. Herpes zoster (2 episodios o 1 episodio que afecte a más de un dermatoma)
8. Púrpura trombocitopénica idiopática
9. Listeriosis
10. Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con abscesos tubo-ováricos
11. Neuropatía periférica

12. Otras complicaciones menores asociadas a la infección por el VIH

Tabla 5. COMPLICACIONES CLÍNICAS DIAGNÓSTICAS DE SIDA EN PACIENTES INFECTADOS SIN OTRAS CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIA QUE PUEDAN EXPLICARLAS (DEFINEN LA INCLUSIÓN EN LA CATEGORÍA C DE LA TABLA 4)

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica
3. Carcinoma de cérvix invasivo¹
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
5. Criptococosis, extrapulmonar
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes.
8. Retinitis por citomegalovirus
9. Encefalopatía por VIH
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
12. Isosporidiasis crónica (>1 mes)
13. Sarcoma de Kaposi
14. Linfoma de Burkitt o equivalente
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente
16. Linfoma cerebral primario
17. Infección por *Mycobacterium avium-complex* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar
18. Tuberculosis pulmonar¹
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
21. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
22. Neumonía recurrente¹
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad
26. *Wasting syndrome*

Comentarios. ¹Categorías clínicas incorporadas a la nueva definición (1993) y aceptadas por la OMS para Europa y que no se aceptaban como definitorias de sida en las clasificaciones de 1986 y 1987

Bibliografía.

1. Newell ML, Peckham C, Dunn D, Ades T, Giaquinto C. Natural history of vertically acquired immunodeficiency virus-1 infection: The European Collaborative Study. *Pediatrics* 1994; 94:815-819.
2. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP et al for the French Pediatric HIV infection study group. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV disease. *JAMA* 1996;275:606-610.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994. 43(RR-12):1-10.
4. 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: estimates according to CD4 percent, viral load, and age. *Lancet*, 2003. 362(9396):1605-11.
5. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration, Dunn D, Woodburn P, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*, 2008. 197(3):398-404.
6. 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(9):1289-94.
- 7.
8. Guía de práctica clínica para el abordaje integral del adolescente con infección VIH. www.msc.es (versión Diciembre 2008)

MODULO 3: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

Es el tratamiento específico frente al VIH. Tiene por objetivo impedir la replicación del virus y con ello evitar el deterioro inmunológico. Debido a la elevada tasa de replicación y mutación del VIH, debe ser un tratamiento combinado.

Sin embargo la terapia combinada es de cumplimiento difícil y no está exenta de toxicidad a corto, medio y largo plazo.

Fármacos antirretrovirales (Tabla-1):

A.- Inhibidores de la transcriptasa inversa. La transcriptasa inversa es el enzima responsable de la transcripción del ARN viral en ADN proviral que se integrará en el núcleo de la célula infectada. Esta enzima es característica de los retrovirus y fundamental para mantener su ciclo biológico. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos:

- A.1) los análogos de los nucleósidos: abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina y zidovudina . Análogos de los nucleótidos: tenofovir.
- A.2) los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: efavirenz, etravirina, rilpivirina y nevirapina.

B.-Inhibidores de la proteasa. Son fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa 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. En algunos casos la interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos inhibidores, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir con atazanavir, darunavir, fos-amprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir. Actualmente los IPs utilizados en pacientes pediátricos han quedado limitados a: lopinavir-ritonavir, atazanavir y darunavir.

C.- Fármacos con otros mecanismos de acción:

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

fármaco actualmente comercializado es **Efuvirtide (Fuzeon^R)**. La molécula bloquea la entrada del VIH al unirse con la región del virus correspondiente a la proteína gp41, impidiendo con ello la entrada del virus en la célula. Tiene como inconveniente que debe administrarse por vía parenteral (subcutánea), cada 12 horas. Sólo está aprobada su utilización en niños mayores de 4 años, a razón de 2 mg/Kg cada 12 horas.

Inhibidores del correceptor CCR5: Maraviroc (Celsentri^R). Actualmente en estudio de dosis en población pediátrica.

Inhibidores de la integrasa: Han representado un importante avance en el tratamiento de pacientes muy experimentados. El primer fármaco de esta familia comercializado fue Raltegravir (Isentress^R), posteriormente elvitegravir aún sin indicación en menores de 18 años y dolutegravir (Tivicay^R) que si puede administrarse a pacientes pediátricos con edad igual o superior a 12 años y peso >42 Kg. Raltegravir, tiene indicación como fármaco de segunda línea en niños de edad igual o superior a 2 años.

Bases del tratamiento antirretroviral. El objetivo del tratamiento antirretroviral es impedir la progresión de la enfermedad y el deterioro del sistema inmunológico, reduciendo al máximo la replicación del VIH.

- La utilización de más de un fármaco, permite asociar compuestos con actividad frente a líneas celulares distintas. Así por ejemplo los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) lamivudina, didanosina, y zalcitavina (estos dos últimos actualmente en desuso) son más activos en linfocitos y macrófagos en reposo, mientras que zidovudina y estavudina (esta última con toxicidad elevada, motivo por el que actualmente no se recomienda su uso) tienen una mayor actividad en linfocitos T estimulados. Los tratamientos combinados ofrecen además la ventaja de utilizar fármacos con acción sinérgica al actuar en diferentes fases de la replicación viral (inhibidores de la transcriptasa e inhibidores de la proteasa) consiguiéndose una mayor actividad antirretroviral con caída de la carga viral entre 2 y 3 Log₁₀, frente a 0,5-1,2 Log₁₀ de las monoterapias.

La combinación de varios fármacos retrasa la aparición de resistencias al inhibir de forma más efectiva la replicación viral.

Sin embargo la terapia combinada presenta entre otros inconvenientes la posible interacción de los fármacos utilizados, que por su perfil de toxicidad o por competir por la misma vía de activación hacen que algunas de las combinaciones posibles no puedan ser

administradas. Tal es el caso de estavudina y zidovudina, al competir por la misma vía de fosforilación.

- Los niños sin experiencia a antirretrovirales tienen mayores probabilidades de éxito, la primera opción terapéutica es la potencialmente más activa, por ello es importante dar todo el soporte necesario al paciente y a su familia para que realicen de forma correcta el tratamiento. No obstante más de la mitad de los niños no responden al tratamiento antirretroviral, obligando al cambio del mismo, con el fin de conseguir con la nueva pauta inhibir o controlar la replicación del VIH de forma mantenida.
- En todos los casos el cambio de antirretrovirales deberá considerarse en las siguientes condiciones: 1) Evidencia de fallo o ausencia de respuesta al tratamiento con progresión de la enfermedad, basada en parámetros clínicos, inmunológicos o virológicos, 2) Toxicidad o intolerancia al régimen terapéutico seguido, 3) Información contrastada que evidencie superioridad de un régimen terapéutico nuevo, frente al que sigue el paciente.

Para valorar el fracaso terapéutico basado en la carga viral deberemos esperar entre 3 y 6 meses, debido a que por lo general partimos de cargas virales superiores a las de los adultos. En niños politratados con situación inmunológica estable aún sin inhibición completa de la replicación viral, la actitud será conservadora salvo si se dispone de buenas opciones terapéuticas para el cambio.

- Los cambios terapéuticos deben realizarse precozmente una vez constatado el fracaso virológico cuando ello sea posible, es decir cuando se disponga de alternativas, debiendo incluir un mínimo de dos fármacos nuevos o potencialmente activos frente al VIH (estudio de resistencias). Cuando más tiempo transcurre después de un rebrote de la carga viral existe un mayor número de resistencias y disminuye la probabilidad de respuesta a las siguientes opciones de tratamiento.
- Cuando asistimos a un fracaso del tratamiento antirretroviral de primera línea intentaremos que el nuevo régimen sea más potente. En la elección de las nuevas pautas de tratamiento pueden resultar de utilidad los estudios de resistencias, dado que por lo general los niños infectados por el VIH han estado expuestos a muchos antirretrovirales de forma secuencial.

- Las alternativas de tratamiento vienen determinadas por el tratamiento previo de cada paciente, por lo que deberá diseñarse una pauta individualizada.
- La adherencia al tratamiento antirretroviral en los niños y en especial en los adolescentes es un punto clave. Deberán ponerse todos los medios y un equipo multidisciplinar (psicólogos, trabajadores sociales, farmacólogo, etc) para ayudar a la familia y/o cuidadores a realizar de forma correcta el tratamiento pautado y asegurar un buen control de los pacientes.

Indicaciones de tratamiento antirretroviral en la actualidad. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) ha supuesto un cambio importante en los adultos y niños infectados por el VIH, hemos asistido a una reducción de la mortalidad, de la progresión a sida, de las hospitalizaciones y a un aumento de la calidad de vida de los enfermos. No obstante el tratamiento antirretroviral disponible en la actualidad no permite curar a los pacientes y no está exento de efectos secundarios. La toxicidad asociada al tratamiento ARV (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, toxicidad mitocondrial, hiperglucemia) puede además tener implicaciones en la salud de los enfermos a medio y largo plazo (cardiopatía isquémica, accidentes vasculares, etc). Aproximadamente una tercera parte de los pacientes infectados en tratamiento presentan cambios morfológicos secundarios a la redistribución de la grasa visceral y subcutánea (Sd. Lipodistrofia), con importante repercusión de su imagen corporal.

La menor toxicidad de los nuevos antirretrovirales disponibles y los conocimientos actuales, que han determinado el beneficio del TAR en pacientes asintomáticos, el impacto de la inflamación crónica secundaria a la infección, han modificado las indicaciones de tratamiento ARV en todos los pacientes infectados. Actualmente el TAR estaría indicado en todos los pacientes con infección VIH, y en especial en aquellos de menor edad, en los que la infección VIH tiene una mayor morbilidad.

Las guías de la OMS, en sus dos últimas versiones recomiendan el inicio del TAR en todos los pacientes pediátricos, y en especial en los niños menores de 5 años.

Tratamiento en menores de 1 año.

- **Tratamiento indicado.** Debido al elevado riesgo de progresión de la enfermedad durante el primer año de vida, todas las guías recomiendan iniciar tratamiento en este grupo de edad independientemente de la clínica, carga viral y linfocitos T4.

Tratamiento en niños de 1 año y < 6 años:

- **Tratamiento indicado o recomendado sin demora (urgente):**
 - Criterios clínicos de enfermedad oportunista asociada al VIH (Estadio-3)
 - Criterios inmunológicos: recuento de linfocitos T4 < 500/mm³.
- **Tratamiento indicado:**
 - Criterios clínicos: Paciente sintomatología moderada asociada al VIH
 - Criterios inmunológicos: Recuento de linfocitos T5 500-999/mm³
- **Tratamiento recomendado:**
 - Paciente asintomático o con sintomatología leve y **T4** >1000 células/mm³.

Tratamiento en niños de edad > 6 años:

- **Tratamiento indicado o recomendado sin demora (urgente):**
 - Criterios clínicos de enfermedad oportunista asociada al VIH (Estadio-3)
 - Criterios inmunológicos: recuento de linfocitos T4 < 200/mm³.
- **Tratamiento indicado:**
 - Criterios clínicos: Paciente sintomatología moderada asociada al VIH
 - Criterios inmunológicos: Recuento de linfocitos T4 200-499/mm³
- **Tratamiento recomendado:**
 - Paciente asintomático o con sintomatología leve y **T4** ≥500 células/mm³.

El tratamiento antirretroviral en los lactantes, niños y adolescentes será siempre un tratamiento combinado. El tratamiento recomendando en la actualidad consiste en un régimen de 3 fármacos: 2 análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (NITI) (ABC+3TC o FTC, ZDV+3TC o FTC) y 1 inhibidor de la proteasa (IP) (lopinavir-ritonavir, darunavir-ritonavir o atazanavir-ritonavir), o dos NITI análogos de los nucleósidos + un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos: nevirapina, etravirina o efavirenz, este último sólo indicado en niños de edad superior a 3 años capaces de tomar cápsulas.

Una vez iniciado el tratamiento antirretroviral los niños deberán ser controlados periódicamente. La progresión de la enfermedad, el deterioro inmunológico o la detección de replicación viral en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral son indicadores de fracaso terapéutico y determinan el cambio de tratamiento. Siempre que debamos iniciar un nuevo tratamiento se incluirán en la combinación un mínimo de dos antirretrovirales nuevos.

Cuando nos encontremos ante una falta de respuesta al tratamiento pautado, deberá

evaluarse junto con la familia y/o cuidadores las posibles causas, en especial las derivadas de un mal cumplimiento. Es importante sensibilizar a las personas responsables de administrar la medicación al niño, la importancia de la adherencia para conseguir una respuesta óptima.

Tabla 1: Tratamiento de inicio combinación nucleosidos

Edad	Preferente
Niños de cualquier edad	ZDV+ (3TC o FTC) _{AI}
Niños >3 meses	ABC ¹ + (3TC o FTC) o ZDV + (3TC o FTC)
Adolescentes edad >12 años	ABC ¹ + (3TC or FTC) o TAF + (3TC or FTC)

¹Previa comprobación HLA B5701 es negativo

Tabla 2: Tratamiento combinado de inicio

Edad	Combinaciones Preferentes	Combinaciones alternativas
Neoantos < 14 días	2 NITI + Nevirapina	
Neonatos >14 días y <3 años	2 NITIs + LPV/r ^a 2 NITI + Raltegravir si > 2 años.	2 NITIs + NVP ^c 2 NITIs + RAL si ≥ 4 s y peso >3 Kg. 2 NITI + ATZ-r si ≥3 m y peso >10 Kg.
Niños >3 años y < 6 años	2 NITIs + Raltegravir 2 NITIs + ATZ-ritonavir 2 NITI + DRV-ritonavir, c/12h	2 NITIs + EFV 2 NITIs + LPV-r
Niños ≥ 6 años y < 12 años	2 NITI + DTG si peso>30Kg 2 NITIs + ATV/r	2 NITIs + DRV/r dos veces dia 2 NITIs + EFV ^b 2 NITIs + LPV/r 2 NITI + RAL
> 12 años:	<i>Tanner I-III</i> 2 NITI + DTG 2 NITIs + ATV/r 2 NITIs + DRV-r una vez dia <i>Tanner IV-V :</i> LMV+ABC+DTG TNF o TAF+FTC + DTG TAF+FTC+EVG+cobi y >35 Kg.	2 NITIs + EFV 2 NITIs + RAL 2 NRTIs + RPV

Tratamiento antirretroviral post-exposición accidental al VIH. PROFILAXIS POST-

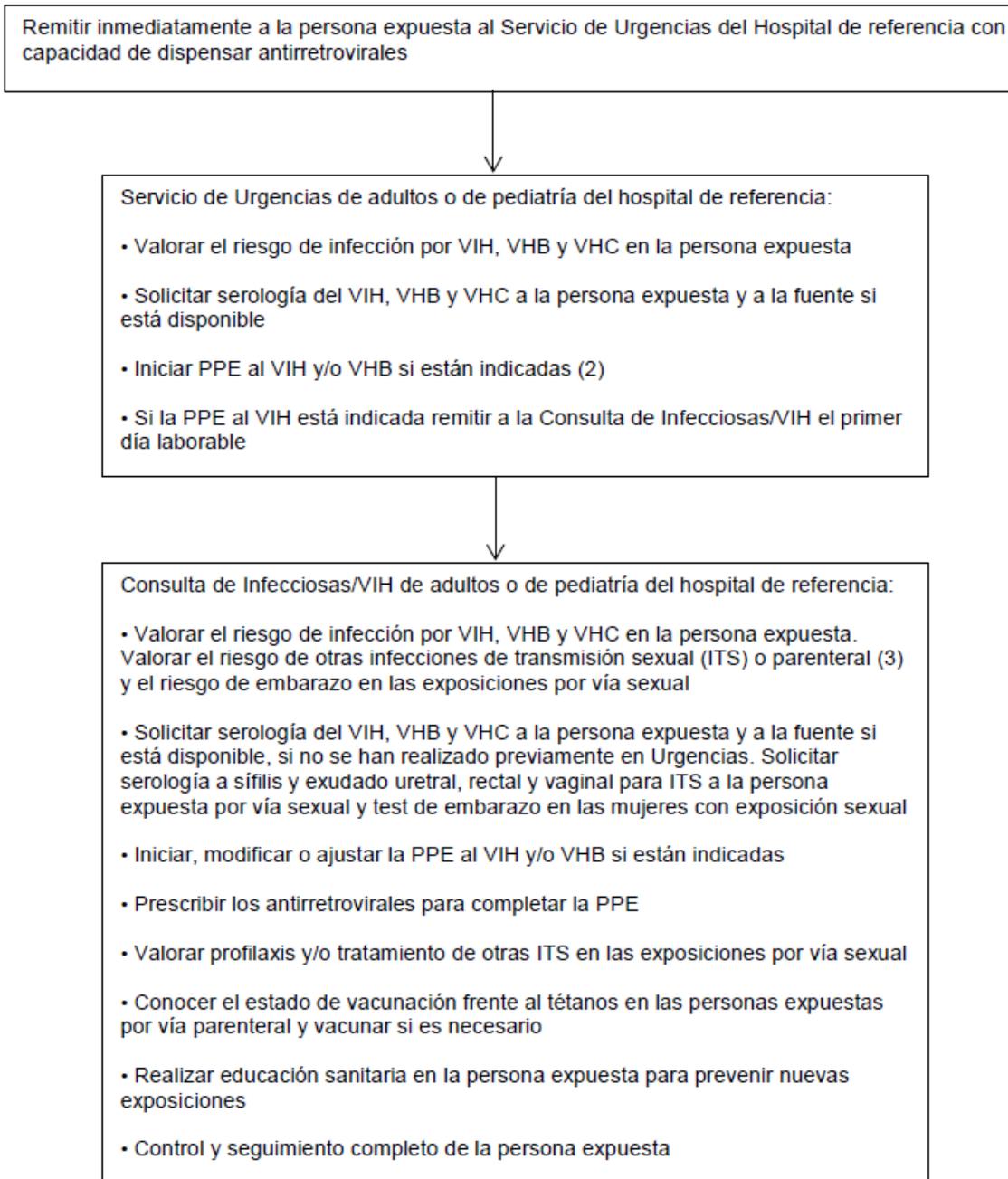
EXPOSICIÓN ACCIDENTAL (pinchazo jeringuilla abandonada). No son raras en nuestro medio las consultas de niños que han manipulado o se han pinchado con jeringuillas abandonadas. Es importante realizar un buen interrogatorio, y saber que no se conocen casos de infección VIH tras este tipo de accidentes. El riesgo de infección VIH tras pinchazo accidental en personal sanitario es del 0,3%, esta situación no se reproduce en otras condiciones. Habitualmente se desconoce la situación en relación al VIH del usuario de la jeringuilla y el tiempo transcurrido entre el abandono de la misma y el pinchazo es superior a 6 horas, en estas circunstancias no se conoce ningún caso de infección VIH.

Si la jeringuilla contiene sangre fresca puede realizarse una prueba rápida para detectar la presencia de anticuerpos frente al VIH. Si el usuario es una persona infectada y siempre que no hayan transcurrido más de 72 horas desde el pinchazo, puede plantearse realizar profilaxis post-exposición, informando de la necesidad del seguimiento y control, así como de los riesgos o efectos secundarios de los antirretrovirales:

En caso de portador desconocido, y menos de 72 horas desde el pinchazo accidental o en el caso de jeringuilla de un usuario con infección VIH y carga viral detectable, se podría plantear profilaxis post-exposición en mayores de 2 años con AZT (200 mg/m² cada 12 horas) junto con lamivudina 4 mg/Kg cada 12 horas, durante 4 semanas, añadiendo Raltegravir que deberá ajustarse al peso o bien Lopinavir/ritonavir, aún cuando éste es peor tolerado. En mayores de 3 años podría asociarse a los dos analogos efavirenz. Se recomienda realizar una extracción de sangre previa solicitando: hemograma, estudio serológico (VIH, VHB, VHC) y guardar una muestra congelada de plasma antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, no es preciso esperar resultados. Si el paciente no esta vacunado frente la hepatitis B, se administrará una dosis de gammaglobulina e iniciará la vacunación (0, 1 y 6 meses). Así mismo se valorará su situación en relación a la vacuna antitetánica. Se recomienda control clínico y seguimiento durante las 4 semanas de tratamiento con control serológico o mediante PCR-VIH a las 4 y 12 semanas.

Profilaxis post-exposición no ocupacional: relaciones sexuales no protegidas. En los últimos años han aumentado las consultas y las dudas sobre que hacer tras un abuso-violación cuando se desconoce si la persona es o no portadora. La gran angustia que provoca una situación como ésta determina que en muchos servicios de UCIAS se ofrezca el inicio del tratamiento antirretroviral como profilaxis post-exposición. El tratamiento triple, es a menudo mal tolerado

y la mayor parte de adolescentes lo abandonan dentro de las primeras horas. En estas circunstancias, y debido a que el inicio de la profilaxis no debe retrasarse, puede pautarse el tratamiento y citar al paciente de forma urgente a la consulta de pacientes con infección VIH, donde los médicos encargados de la misma podrán asesorar y discutir de nuevo sobre la necesidad de proseguir con el mismo o la posibilidad de interrumpirlo. Ver algoritmo propuesto en las Recomendaciones del Plan Nacional Sida sobre profilaxis no ocupacional para la infección VIH (Marzo 2015).



- (1) Este circuito se debe adaptar en función de las características propias de cada hospital
- (2) Es necesario el fácil acceso a la Farmacia hospitalaria las 24 horas del día para poder dispensar los antirretrovirales y/o disponer de un pequeño stock de los fármacos en el Servicio de Urgencias. Se debe proporcionar a la persona expuesta la dosis necesaria de antirretrovirales hasta que acuda a la Consulta de Infecciosas/VIH
- (3) En las exposiciones por vía sexual hay que tener en cuenta la posibilidad de transmisión de otras infecciones de transmisión sexual, como sífilis, gonococo y chlamydia. En las exposiciones por vía parenteral hay que tener en cuenta el riesgo de tétanos

Pauta de antirretrovirales para la profilaxis post-exposición al VIH:

Primera elección	Tratamiento, durante 4 semanas (28 días, post-exposición)
<p>Basado en Inhibidores de la integrasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir • Elvitegravir-cobicistat <p>Pauta más recomendable y mejor tolerada</p>	<p>Pacientes edad >12 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descovy^R (TAF+FTC) o Truvada^R (TNF+FTC) o + Isentress^R (Raltegravir) • Genvoya^R (TAF+FTC)+ Elvitegravir-cobicistat (no aprobado FT) <p>Pacientes edad <12 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMV+ZDV (Combivir^R o generic) + Isentress^R (Raltegravir) • TAF+FTC (Descovy^R)+ Isentress^R (Raltegravir)
Alternativas:	
<p>Tratamiento basado en ITINN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV (mareos, pesadillas nocturnas). <p>Contraindicado en adolescentes con riesgo de gestación</p>	<p>Pacientes peso ≥40 Kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TNF+FTC+Efavirenz (Atripla^R o genérico). Administrar dosis única por la noche antes de acostarse. <p>Pacientes per < 40 Kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ajustar al peso del paciente 2 NITI y EFV.
<p>Tratamiento basado en IP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATZ-ritonavir • Lopinavir-ritonavir <p>Intolerancia gástrica: vómitos, y diarrea. Asociar metroclorpropamida</p>	<p>Administrar 2 NITI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 12 años: TNF+ FTC + ATZ-ritonavir, una vez al día. • Edad < 12 años : ZDV + LMV + Lopinavir-rit dos tomas al día, o TNF+FTC junto a ATZ-rit ajustado al peso del paciente

El tratamiento de los pacientes pediátricos infectados por el VIH incluye además otras medidas tanto ó más importantes que el tratamiento antirretroviral:

E.-Profilaxis de las infecciones bacterianas. La administración de gammaglobulina intravenosa (IGIV) está indicada en aquellos niños con infecciones bacterianas recidivantes y en los que se

ha establecido el diagnóstico de NIL. La utilización de IGIV en la profilaxis de las infecciones bacterianas se ha mostrado especialmente eficaz en aquellos niños menos inmunodeprimidos ($T4 > 200/mm^3$). Otro ensayo clínico demostró que la IGIV es también útil en los niños con infección VIH con recuentos de linfocitos T4 inferiores a $200/mm^3$, frente al placebo, cuando éstos no recibían profilaxis para NPC con cotrimoxazol.

La IGIV es efectiva en la profilaxis de las infecciones bacterianas, e incluso en las virales (sarampión, varicela-zoster, CMV) de los niños con infección por VIH. Las dosis recomendadas oscilan entre 250 y 400 mg/kg a intervalos de 3-4 semanas.

Se aconseja administrar pequeñas dosis al inicio del tratamiento, aumentando progresivamente la cantidad hasta alcanzar la dosis deseada, con el fin de evitar las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones se asocian más a la velocidad de infusión de la gammaglobulina que a un efecto directo de las mismas. Se desconoce el mecanismo por el cual actúa la gammaglobulina en estos pacientes que presentan paradójicamente en su mayoría una hipergammaglobulinemia.

F. profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas:

Tuberculosis: cuando un niño infectado tiene un PPD con un diámetro de induración \geq a 5 mm sin tratamiento previo, o tiene contacto con una tuberculosis activa y no tiene evidencia de enfermedad tuberculosa, se iniciará profilaxis con isoniacida 10-15 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), durante 9 meses o isoniacida 20-30 mg/kg dos días a la semana durante 9 meses. La alternativa sería utilizar rifampicina a razón de 20-40 mg/Kg/día durante 4-6 meses, éste sería el tratamiento de elección en casos de contacto con tuberculosis resistentes a la isoniacida. Los casos de contacto con tuberculosis multirresistentes se estudiarán de forma individualizada.

Mycobacterium avium complex: la profilaxis primaria es recomendada en pacientes con inmunosupresión severa: en niños de < 11 meses si los CD4 son inferiores a $750/mm^3$, en niños de 11-23 meses si el recuento de linfocitos T4 es inferior a 500, en pacientes de 2-6 años, si su recuento de T4 es inferior a 75 células/ mm^3 , y en pacientes de edad ≥ 6 años si su recuento de T4 es inferior a 50. La pauta indicada es de 7,5 mg/día de claritromicina dividido en dos dosis o bien 20 mg/Kg de azitromicina (máximo 1.200 mg) dosis única semanal. Como alternativas estarían la azitromicina a razón de 5 mg/Kg/día o la rifabutina.

La profilaxis secundaria es más compleja y debe asociar más de un fármaco: claritromicina a la misma dosis más etambutol 15 mg/kg/día asociados o no a rifabutina a 5 mg/kg/día (máximo 300 mg), o bien como alternativa azitromicina 5 mg/Kg/día (máximo 250 mg) + ethambutol a igual dosis asociado o no a rifabutina.

Toxoplasmosis: la profilaxis primaria debe realizarse en aquellos niños con Ig G específica frente toxoplasma o en casos de inmunodepresión severa. Son útiles los mismos fármacos que utilizamos en la profilaxis de la PCP.

La profilaxis secundaria (tras un episodio de encefalitis), incluye sulfadiazina 85-120 mg/kg/día, dividido en 2-4 dosis al día, + pirimetamina 1 mg/Kg/día (máximo 25 mg), + 5mg de ácido folínico 3 días por semana. Como alternativa puede utilizarse clindamicina a razón de 20-30 mg/kg/día en 2-3 dosis al día asociada a pirimetamina y ácido folínico.

E. Integración en la sociedad

Debe evitarse su hospitalización cuando ésta no sea necesaria y favorecer la asistencia a las escuelas dado que no se ha demostrado el contagio por vía horizontal de la infección.

También es importante considerar otras medidas de tratamiento:

A. Medidas generales

Nutrición. Asegurar una correcta nutrición del niño con infección por VIH. La malnutrición por sí misma agrava la inmunodeficiencia. Deberán administrarse suplementos proteicos, vitamínicos y calóricos, en aquellos pacientes en que los que se objetive un déficit ponderal y/o nutricional.

Control de las infecciones. En estos pacientes son frecuentes los cuadros febriles recidivantes y deben ser considerados como niños inmunodeprimidos. Todo síndrome febril con afectación del estado general será objeto de estudio, con el fin de identificar el germen responsable.

B. Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)

La profilaxis de la NPJ está indicada: a) en todos los lactantes hijos de madres infectadas, a partir de las 4 semanas de vida, b) en los niños que ya han tenido un episodio de NPJ, independientemente de la edad y de la cifra de linfocitos T4 y en los niños infectados según la siguiente Tabla:

<u>Edad</u>	<u>Recuento o porcentaje de linfocitos T4</u>
< 1 año	Todos los niños infectados, independientemente T4
1-5 años	Si <500 linf. T4/mm ³ o CD4<15%
> 6 años	Si <200 linf. T4/mm ³ o CD4<15%

Se debe retirar la profilaxis primaria en niños menores de 12 meses cuando se descarte la infección por VIH (dos PCR-cDNA o RNA VIH negativas después del mes de vida), y también debe interrumpirse en aquellos niños que, tras un período de profilaxis, superan el límite de T4 para la edad, habiendo repetido la determinación al menos 2 veces con intervalo de 1 mes.

El fármaco de elección para la profilaxis es el trimetropin-sulfametoxazol a la dosis de 150-750 mg/m²/día, con las siguientes pautas: dosis única 3 días consecutivos por semana, dividido en dos dosis 3 días alternos o consecutivos por semana y en dos dosis al día todos los días.

Fármacos alternativos en niños de edad \geq 1 año son la dapsona a razón de 2 mg/Kg (máximo 100 mg) al día ó 4 mg/Kg (máximo 200 mg) una vez a la semana. Pentamidina inhalada en mayores de 5 años (300 mg/mes), o atovaquone.

C.- Inmunizaciones sistemáticas

El calendario vacunal de los niños expuestos e infectados por el VIH incluye las mismas vacunas que la población general, con ciertas salvedades que expondremos a continuación.

Hepatitis B: Se recomienda la vacunación frente a hepatitis B independientemente del estado serológico de la madre. Los RN hijos de madres portadoras del HBs Ag recibirán además una dosis de gammaglobulina hiperinmune. El esquema de vacunación contempla 3 dosis, siendo el más habitual el de los 0 meses, 1 mes y 6 meses. Las dosis recomendadas son las pediátricas.

Difteria-Tetanos-Pertusis (DTPa): se recomienda utilizar la vacuna acelular (DTPa), tanto en los niños expuestos al VIH como en los infectados. La vacuna DTPa será administrada independientemente que la primera o primeras dosis fueran realizadas con DTP. Serán administradas 4 dosis: 2-4 y 6 meses, la cuarta dosis puede ser administrada entre los 12 y 18 meses, separada 6 meses de la 3ª dosis. El adelantar la 4ª dosis estaría indicado en aquellos pacientes con un seguimiento irregular en los que no se prevea acudan posteriormente (negativización de la serología VIH). La 5ª dosis será administrada entre los 4 y 6 años de edad,

a partir de entonces (entre los 11 y 16 años) los niños serán inmunizados con la vacuna antitetánica asociada a toxoide diftérico y o tos ferina tipo adulto (Td) o dTpa.

Haemophilus influenza tipo b (Hibc): Serán administradas 4 dosis, a los 2-4-6 meses y una dosis de recuerdo entre los 12 y 18 meses. Algunos de los preparados de estas vacunas requieren un menor número de dosis para conseguir una respuesta correcta. En la actualidad disponemos de un preparado comercial que incluye la vacuna DTPa +Hibc+Polio Salk, que resultará de gran utilidad para estos pacientes.

Polio: se utilizará siempre la vacuna inactivada, la cual está indicada en los niños expuestos, infectados y contactos familiares con personas infectadas por el VIH. Son precisas 2 dosis a los 2 y 4 meses. La 3ª dosis puede administrarse entre los 6 y 18 meses. Así mismo se requiere una dosis de recuerdo (4ª) entre los 4 y 6 años asociada a la DTPa.

Triple vírica: las recomendaciones más recientes contraindican la administración de esta vacuna a todos los niños con situación inmunológica 3 o inmunodepresión severa. El sarampión resulta una infección grave en los niños infectados por el VIH, la cobertura que ofrecen los anticuerpos pasivos de las madres es inferior en los niños infectados. Se recomienda administrar la primera dosis de vacuna triple vírica cerca del año de vida, y repetir una segunda dosis a partir de los 28 días de la primera. La segunda dosis puede no obstante administrarse en los pacientes más estables entre un mes después de la primera y los 4-6 años. En los lactantes con formas de enfermedad VIH de evolución rápida puede plantearse adelantar esta vacuna a los 9 meses. Los niños infectados con inmunodepresión presentan una pobre respuesta a la vacuna triple vírica.

Gripe: los niños con infección VIH pueden recibir a partir de los 6 meses esta vacuna. Hasta la actualidad se ha reservado a los pacientes sintomáticos y es obligada en aquellos con afectación pulmonar. Entre los 6 meses y 8 años, la primera administración de vacuna antigripal debe incluir dos dosis separadas 1 mes. Después del primer año es suficiente una dosis única. Los menores de 3 años (<35 meses) requieren 0,25 ml de la vacuna, y los niños de edad \geq 3 años se administraran 0,5 ml.

Vacuna antineumocócica: reservada a los niños infectados se administrará en forma conjugada antes de los 2 años y la vacuna polisacárida a partir de los 2 años. Se administrará una dosis de

recuerdo de vacuna polisacárida entre los 3 y 5 años después de la primera dosis en aquellos niños inmunizados a la edad de ≤ 10 años y al menos 5 años después de la primera dosis cuando la primera inmunización se realizó con más de 10 años.

Vacuna frente a varicela: sólo indicada en pacientes asintomáticos, clínicamente estables y sin inmunosupresión. La primera dosis puede administrarse entre los 12 meses y 12 años, y la segunda dosis 3 meses más tarde.

La BCG y la vacuna frente a rotavirus están contraindicadas en los niños infectados.

En los niños infectados que realizan tratamiento antirretroviral no deberá determinarse la carga viral hasta 2-3 semanas después de la inmunización, dado que la administración de las vacunas puede elevarla.

C-Profilaxis de las infecciones bacterianas. La administración de gammaglobulina intravenosa (IGIV) está indicada en aquellos niños con infecciones bacterianas recidivantes y en los que se ha establecido el diagnóstico de NIL. La utilización de IGIV en la profilaxis de las infecciones bacterianas se ha mostrado especialmente eficaz en aquellos niños menos inmunodeprimidos ($CD4 > 200/mm^3$) (145). Otro ensayo clínico demostró que la IGIV es también útil en los niños con infección VIH con recuentos de linfocitos T4 inferiores a $200/mm^3$, frente al placebo, cuando éstos no recibían profilaxis para NPC con cotrimoxazol.

La IGIV es efectiva en la profilaxis de las infecciones bacterianas, e incluso en las virales (sarampión, varicela-zoster, CMV) de los niños con infección por VIH. Las dosis recomendadas oscilan entre 250 y 400 mg/kg a intervalos de 3-4 semanas.

Se aconseja administrar pequeñas dosis al inicio del tratamiento, aumentando progresivamente la cantidad hasta alcanzar la dosis deseada, con el fin de evitar las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones se asocian más a la velocidad de infusión de la gammaglobulina que a un efecto directo de las mismas. Se desconoce el mecanismo por el cual actúa la gammaglobulina en estos pacientes que presentan paradójicamente en su mayoría una hipergammaglobulinemia.

D. profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas:

Tuberculosis: cuando un niño infectado tiene un PPD con un diámetro de induración \geq a 5 mm sin tratamiento previo, o tiene contacto con una tuberculosis activa y no tiene evidencia de enfermedad tuberculosa, se iniciará profilaxis con isoniacida 10-15 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), durante 9 meses o isoniacida 20-30 mg/kg dos días a la semana durante 9 meses. La alternativa sería utilizar rifampicina a razón de 20-40 mg/Kg/día durante 4-6 meses. Esta alternativa sería el tratamiento de elección en casos de contacto con tuberculosis resistentes a la isoniacida. Los casos de contacto con tuberculosis multirresistentes se estudiarán de forma individualizada.

Mycobacterium avium complex: la profilaxis primaria es recomendada en pacientes con inmunosupresión severa: en niños de < 11 meses si los CD4 son inferiores a $750/\text{mm}^3$, en niños de 11-23 meses si el recuento de linfocitos T4 es inferior a 500, en pacientes de 2-6 años, si su recuento de CD4 es inferior a $75 \text{ células}/\text{mm}^3$, y en pacientes de edad \geq 6 años si su recuento de CD4 es inferior a 50. La pauta indicada es de 7,5 mg/día de claritromicina dividido en dos dosis o bien 20 mg/Kg de azitromicina (máximo 1.200 mg) dosis única semanal. Como alternativas estarían la azitromicina a razón de 5 mg/Kg/día o la rifabutina.

La profilaxis secundaria es más compleja y debe asociar más de un fármaco: claritromicina a la misma dosis más etambutol: 15 mg/kg/día asociados o no a rifabutina a 5 mg/kg/día (máximo 300 mg), o bien como alternativa azitromicina 5 mg/Kg/día (máximo 250 mg) + etambutol a igual dosis asociado o no a rifabutina.

Toxoplasmosis: la profilaxis primaria debe realizarse en aquellos niños con Ig G específica frente toxoplasma o en casos de inmunodepresión severa. Son útiles los mismos fármacos que utilizamos en la profilaxis de la PCP.

La profilaxis secundaria (tras un episodio de encefalitis), incluye sulfadiazina 85-120 mg/kg/día, dividido en 2-4 dosis al día, + pirimetamina 1 mg/Kg/día (máximo 25 mg), + 5mg de ácido folínico 3 días por semana. Como alternativa puede utilizarse clindamicina a razón de 20-30 mg/kg/día en 2-3 dosis al día asociada a pirimetamina y ácido folínico.

E.- Profilaxis de la transmisión vertical. Es sin duda la intervención más importante para evitar nuevos casos de infección VIH en niños. En ausencia de profilaxis, el 15-30% de los hijos de madres infectadas por el VIH resultarían infectados. Actualmente, en los países desarrollados, las medidas preventivas (TAR, cesárea electiva y lactancia artificial exclusiva) han disminuido la tasa de transmisión vertical del VIH por debajo del 2%. El uso de TAR durante la gestación

representa la medida individual más efectiva para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH.

Dado que la transmisión vertical puede producirse en tres tiempos, la intervención debe ser coordinada y aplicada en cada uno de ellos.

Control durante la gestación. Es fundamental la identificación precoz de las gestantes infectadas, para conseguir evitar nuevos casos de infección por transmisión vertical. En nuestro medio está indicado el cribado universal de la infección en el primer trimestre del embarazo; Sin embargo las gestantes en situación de riesgo (pareja seropositiva, múltiples parejas sexuales, otras enfermedades de transmisión sexual, uso de drogas por vía parenteral, conductas de riesgo para la infección) deben ser testadas una vez por trimestre y realizar una carga viral (RNA-VIH) en las semanas previas al parto, para identificar una posible primoinfección. Actualmente, el diagnóstico materno tardío o la no identificación de las gestantes infectadas es la principal explicación para los casos de transmisión vertical de VIH que siguen ocurriendo. Por otro lado han sido identificados varias condiciones asociadas a un mayor riesgo de transmisión prenatal del VIH: carga viral materna (RNA-VIH, copias/ml) elevada, infección durante el embarazo (la infección aguda se asocia a viremias elevadas), ausencia de TAR durante el embarazo, infección VIH sintomática (sida), inmunodepresión (recuento de linfocitos CD4 < 200-250 /mm³), consumo de opiáceos durante la gestación, relaciones sexuales no protegidas y co-infecciones de transmisión sexual o otras infecciones del canal del parto.

Las gestantes identificadas durante el cribado de la infección VIH en el primer trimestre o aquellas que ya se conocían infectadas, deberán iniciar TAR combinado o mantenerlo como parte de la profilaxis de la transmisión vertical. El TAR debe iniciarse idealmente siempre antes de la semana 28, y siempre que no exista indicación de tratamiento después de la semana 12-14 de embarazo. Deberán ser evaluadas, además, para todas aquellas otras coinfecciones con riesgo de transmisión vertical, susceptibles o no de tratamiento: lúes, toxoplasmosis, hepatitis B, hepatitis C, infección por CMV, tuberculosis e infección por VPH, y aconsejadas en función de los resultados.

Actuación en el parto. La mayor parte de los niños infectados por transmisión vertical adquieren la infección en el momento del parto. La prematuridad, la ruptura prematura i/o prolongada de membranas amnióticas (a partir de 4 horas), un expulsivo prolongado (>4 horas), los procedimientos invasivos en el feto durante el parto, los partos instrumentados, el sangrado vaginal y la episiotomía extensa se han asociado a un mayor riesgo de infección durante el parto. Varios estudios han demostrado que la cesárea electiva, antes del inicio de

trabajo de parto y de la rotura de membranas amnióticas, es una medida protectora para el feto en aquellas situaciones de mayor riesgo de transmisión de la infección VIH. No obstante la cesárea se ha correlacionado con una mayor número de complicaciones obstétricas, por lo que su indicación debe estar guiada por la relación riesgo-beneficio que su realización supone en la madre y en el recién nacido. La cesárea electiva a las 38-37 semanas está indicada en las madres que no han recibido tratamiento o que al final del embarazo tienen una carga viral detectable. El TAR debe mantenerse hasta el final de la gestación y, en el momento del parto, no debe ser interrumpido por el ayuno obligado previo a la cesárea, si ésta estuviera indicada. Si la combinación incluye d4T, deberá retirarse el día del parto (metabolismo competitivo con AZT). Durante el momento del parto deberá proseguir o iniciarse la pauta de profilaxis con AZT endovenosa (2mg/kg la primera hora y 1 mg/kg y hora hasta pinzar el cordón umbilical), que debe iniciarse con las primeras contracciones y en caso de cesárea al menos 3 horas antes. Las pacientes que han recibido un inhibidor de la proteasa o efavirenz durante el embarazo, está contraindicado el uso de metergina en caso de metrorragia post-parto o atonía uterina (dosis mucho menor a la habitual si no existen alternativas).

Actuación en el neonato. Se evitará cualquier manipulación invasiva (colocación de una perfusión, administración de fármacos IM como la vitamina K), hasta eliminar las secreciones vaginales o sangre de su superficie cutánea. La profilaxis post-natal incluye la prohibición de la lactancia materna y la administración del TAR según el riesgo de infección (Tabla 19.4) AZT será el fármaco inicial que se administrará al neonato dentro de las primeras 6-8 horas de vida a razón de 8 mg/kg/día, repartido cada 12 ó 6 horas, y se mantendrá durante 4 semanas. Cuando la madre no fue identificada durante el embarazo, no realizó TAR, o pesar de ello la carga viral sea detectable, el neonato tiene un mayor riesgo de infección, motivo por el que se recomienda una pauta de profilaxis combinada, a excepción que la edad gestacional del neonato expuesto sea <37 semanas en los que solo se indica monoterapia con ZDV. Esta pauta incluye: zidovudina (8 mg/Kg/día, durante 4 semanas), lamivudina (4 mg/Kg/día, cada 12 horas y durante 4 semanas) y 3 dosis de nevirapina de 4 mg/Kg (la primera al nacer, la segunda a las 48 horas de la primera, y la última a las 72 horas de la segunda)

BIBLIOGRAFÍA

- Van Rossum AM, PL Fraaij, R. de Groot. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(2): 93-102.
- Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Ped Infect Dis J*, 2003. 22(1):77-84.
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants [N Engl J Med.](#) 2008 Nov 20;359(21):2233-44.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC November 5, 2012; <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.
- Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. (Marzo 2012). www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitario
- Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, Blanche S, Briand N, Rouzioux C, et al. Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the French perinatal cohort (EPF/ANRS CO10). *Clin Infect Dis.* 2010 15;51:214-24.
- European Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004, 18:1443-5.
- Guía práctica para el abordaje integral del adolescente con infección por el VIH Noviembre 2008. <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida>
- Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menson E, Novelli V et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis.* 2007;45:918-924.
- Merzel C, Vandevanter N, Irvine M. Adherence to antiretroviral therapy among older children and adolescents with HIV:a qualitative study of psychosocial contexts. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22:977-987.)
- Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Marzo 2013. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios>.