

muchos pacientes que desarrollan NPTAAN pueden continuar con la terapia antirretrovírica a una dosis más baja o pueden tolerar otro antirretrovírico diferente. La evaluación, diagnóstico y tratamiento de la NPTAAN son similares a los de la PNSD.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias

Las polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias agudas (PDIA) y crónicas (PDIC) son menos frecuentes que las neuropatías dolorosas en los pacientes seropositivos para el VIH (Comblath y Hoke, 2006; Schifitto et al, 2002). Estos síndromes se parecen a los que se observan en pacientes seronegativos con respecto a la patogénesis y a la mayor parte de las características clínicas. No se conoce de forma precisa la incidencia, pero las series publicadas de pacientes de Estados Unidos y África indican que las PDI aparecen con frecuencia durante las primeras fases de la infección por el VIH, a veces en el momento de la seroconversión. La PDIA o el síndrome de Guillain-Barre' normalmente se presentan como una debilidad ascendente rápidamente progresiva con arreflexia, acompañada en algunos casos de insuficiencia respiratoria y alteraciones del sistema nervioso autónomo. La variante de Miller-Fisher, en la cual la disfunción de los pares craneales, la arreflexia y la ataxia son más importantes que la debilidad respiratoria y de las extremidades, también se ha descrito en la infección por el VIH. En la PDIC, la debilidad neuropática y la pérdida sensitiva tienen lugar de una forma más indolora y episódica que en la PDIA. Tanto en la PDIA como en la PDIC los estudios electrofisiológicos revelan enlentecimiento de la conducción nerviosa, dispersión temporal, bloqueo multifocal y prolongación de las ondas F, que son hallazgos indicativos de desmielinización. En los pacientes infectados por el VIH con PDI se observa con frecuencia pleocitosis linfocítica (10-50 células/jal), además de aumento de la concentración de proteínas. La experiencia clínica dicta que la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis y los corticosteroides (sólo en la PDIC) son eficaces.

Polirradiculomielitis lumbosacra

La polirradiculomielitis lumbosacra subaguda (PLS) es un síndrome poco frecuente relacionado con la infección por el VIH que tiene su origen en una serie de agentes infecciosos, fundamentalmente el CMV. Las manifestaciones clínicas son sugestivas de compresión de la cola de caballo, con debilidad de las extremidades inferiores que evoluciona a parálisis, alteraciones de los esfínteres, parestesias sacras y de las piernas y pérdida de sensibilidad y arreflexia. El cuadro evoluciona generalmente en unos días. Cuando la PLS aparece en un paciente seropositivo para el VIH con una cifra de linfocitos T CD4⁺ de menos de 50/jl y el análisis del LCR revela una pleocitosis polimorfonuclear marcada, concentraciones elevadas de proteínas y bajos o normales de glucosa, la causa más probable es una infección por CMV de las raíces nerviosas, con la subsiguiente inflamación y necrosis. La PCR para el CMV o la prueba del ADN ramificado en el LCR son útiles para confirmar el diagnóstico, pero el tratamiento no debe retrasarse hasta disponer de los resultados de estas pruebas. La administración intravenosa de ganciclovir (v. Tabla 57E.5) puede detener y revertir los déficits de la polirradiculomielitis por CMV, un síndrome que, de no tratarse, conduce a la muerte del paciente. Se ha descrito que la polirradiculomielitis causada por cepas de CMV resistentes al ganciclovir responde al foscarnet, tanto sólo como en combinación con cidofovir. Otras causas de polirradiculomielopatía en el sida son la tuberculosis, la neurosífilis y la meningitis linfomatosa.

Otras neuropatías y neuronopatías

La mononeuritis múltiple (MNM) es un síndrome del sistema nervioso periférico relativamente infrecuente en los pacientes seropositivos para el VIH, que se manifiesta clínicamente como lesiones de los nervios periféricos de carácter asimétrico y multifocal. Puede afectar también a los pares craneales. Cuando el síndrome aparece en las fases iniciales o medias de la infección por el VIH, suele responder bien al tratamiento con corticosteroides, aunque puede ser autolimitado y no requerir terapia inmunodepresora (Bradley y Verma, 1996). La MNM que complica las fases avanzadas de la infección por el VIH en pacientes con cifras de linfocitos T CD4⁺ de menos de 50/jl puede estar causada por CMV y responde a la administración intravenosa de ganciclovir. La aparición de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en la enfermedad por el VIH probablemente es casual (Verma y Berger, 2006). También se ha descrito un síndrome parecido a la ELA (Moullignier et al, 2001) en la enfermedad por el VIH.

Miopatías

Las miopatías en los pacientes seropositivos para el VIH pueden ser de causa tóxica (zidovudina) o disimmunitaria (polimiositis), o pueden deberse a la caquexia producida por el sida (pérdida progresiva de masa muscular) (Authier et al, 2005). En la polimiositis asociada con la infección por el VIH, el paciente presenta debilidad proximal y, con menos frecuencia, mialgia. Ambos síntomas tienen su origen en una alteración inmunitaria causada por la infección por el VIH. En algunos casos el síndrome puede aparecer después de la recuperación de la función inmunitaria gracias al tratamiento con HAART (Sellier et al, 2000). Las concentraciones séricas de creatinina están por encima de lo normal en la mayoría de los casos y los estudios electrofisiológicos con frecuencia revelan unidades motoras miopáticas y aumento de la actividad de inserción con actividad espontánea característica de las miopatías inflamatorias. La biopsia muscular revela variaciones en el tamaño de las fibras musculares, degeneración fibrilar e infiltrados en el endomisio. Los cuerpos citoplasmáticos y de nemalina son otro hallazgo frecuente del estudio histológico. El VIH no parece infectar directamente a las fibras musculares, sino que hace que estas fibras expresen el complejo mayor de histocompatibilidad I, lo que desencadena la lesión de las fibras musculares mediada por la inmunidad celular. La miopatía inflamatoria es una de las pocas complicaciones neurológicas relacionadas con el VIH que aparece en cualquier fase del curso de la infección. A pesar de los riesgos que conlleva el tratamiento con corticosteroides en la infección por el VIH, estos fármacos son bien tolerados por muchos pacientes. La prednisona contribuye a la recuperación motora y mejora el dolor en la polimiositis asociada con el VIH. El tratamiento comienza con un 1 mg/kg/día. A continuación, se va reduciendo la dosis conforme aumenta la fuerza muscular. También se ha descrito la miositis con cuerpos de inclusión en pacientes seropositivos para el VIH (Authier et al, 2005).

La miopatía producida por la zidovudina es una alteración mitocondrial tóxica que tiene un inicio insidioso. La presentación clínica consiste en debilidad proximal y mialgia, lo que hace difícil distinguir clínicamente este síndrome de la miopatía inflamatoria asociada con el VIH (Grau et al, 1993). Aunque fue descrita por primera vez en pacientes que tomaban zidovudina a una dosis de 1.000 mg o más al día, el síndrome también se observa con dosis más bajas de los actuales regímenes de HAART. Los pacientes normalmente llevan tomando zidovudina al menos 6 meses. Las concentraciones séricas de creatinina pueden ser normales o elevadas y la biopsia muscular revela caracteris-

ticas histológicas sugestivas de alteración mitocondrial, con escasa o ninguna inflamación. La respuesta clínica a la interrupción del tratamiento con zidovudina o a la reducción de la dosis hace que en muchos casos no sea necesario realizar una biopsia muscular.

La piomiositis es una infección bacteriana supurativa del músculo. Antes del inicio de la epidemia del sida era bastante frecuente en las zonas tropicales pero infrecuente en los países desarrollados (Authier et al. 2005; Hossain et al. 2000). Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y dolor e hinchazón musculares, que evolucionan durante varias semanas. En algunos casos, la anamnesis y la exploración física revelan una fuente de bacteriemia. Normalmente, la zona afectada está hinchada, caliente e indurada, pero firme a la palpación. La cifra de leucocitos periféricos y las concentraciones séricas de creatinina son normales, lo que hace sospechar inicialmente la existencia de celulitis o trombosis venosa profunda. La ecografía, la TC o la RM de la zona afectada establecen el diagnóstico. Los hemocultivos pueden mostrar el microorganismo causal (generalmente *Staphylococcus aureus* y, con menos frecuencia, *Salmonella typhi* u otros bacilos gramnegativos). Debe instaurarse antibioterapia empírica por vía intravenosa contra los patógenos que causan piomiositis con más frecuencia. En algunos casos puede ser necesario realizar un drenaje quirúrgico. Después de 1-2 semanas de antibioterapia por vía intravenosa, se suele administrar una pauta de antibióticos de 8 semanas por vía oral.

Bibliografía

- Ambrose-Thomas, P. 2001, Parasitic diseases and immunodeficiencies, *Parasitology*, vol. 122, suppl., pp. S65-S71
- Apisamtharak, A., & Powderly, W. G. 2001, Treatment of acute cryptococcal disease, *Expert Opin Pharmacother*, vol. 2, pp. 1259-1268
- Authier, F. J., Chariot, P., & Gherardi, R. K. 2005, Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART), *Muscle Nerve*, vol. 32, pp. 247-260
- Berger, J. R., & Levy, R. M. 1997, *AIDS and the Nervous Systems*, Lippincott-Raven, Philadelphia
- Bicanic, T., & Harrison, T. S. 2005, Cryptococcal meningitis, *Br Med Bull*, vol. 72, pp. 99-118
- Bradley, W. G., & Verma, A. 1996, Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: relief of pain with prednisone therapy, *Neurology*, vol. 47, pp. 1446-1451
- Cardoso, F. 2002, HIV-related movement disorders: Epidemiology, pathogenesis and management, *CNS Drugs*, vol. 16, pp. 663-668
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2006a, The Global HIV/AIDS pandemic, 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 55, pp. 841-844
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2006b, Twenty-five years of HIV/AIDS—United States, 1981-2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 55, pp. 585-589
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2006c, HIV prevalence among men who have sex with men—Thailand, 2003-2005, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 55, pp. 844-848
- Cingolani, A., Frattino, L., Scopettuolo, G., Antinori, A. 2005, Changing pattern of primary cerebral lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era, *J Neurovirol*, vol. 11, suppl. 3, pp. 38-44
- Clifford, D. B. 2002, AIDS dementia, *Med Clin North Am*, vol. 86, pp. 537-550
- Corder, E. H., Robertson, K., Lannfelt, L., et al. 1998, HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy, *Nat Med*, vol. 4, pp. 1182-1184
- Comblath, D. R., & Hoke, A. 2006, Recent advances in HIV neuropathy, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 446-450
- D'Aquila, R. T., Schapiro, J. M., Brun-Vezinet, F., et al. 2003, Drug resistance mutations in HIV-1. *Top HIV Med*, vol. 11, pp. 92-96
- DeAngelis, L. M. 2001, Primary central nervous system lymphomas, *Curr Treat Options Oncol*, vol. 2, pp. 309-318
- Di Rocco, A., & Simpson, D. M. 1998, AIDS-associated vacuolar myelopathy, *AIDS Patient Care STDS*, vol. 12, pp. 457-461
- Ellis, R., Langford, D., & Masliah, E. 2007, HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair, *Nat Rev Neurosci*, vol. 8, pp. 33-44
- Fauci, A. S., & Lane, H. C. 2006, HIV neurology, in *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*, edited by S. L. Hauser, McGraw-Hill, New York, pp. 467-480
- Gallo, R. C. 2002, Human retroviruses after 20 years: a perspective from the past and prospects for their future control, *Immunol Rev*, vol. 185, pp. 236-265
- Geraci, A. P., & Simpson, D. M. 2001, Neurological manifestations of HIV-1 infection in the HAART era, *Compr Ther*, vol. 27, pp. 232-241
- Gray, F., Bazille, C., Adle-Biasette, H., et al. 2005, Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment, *J Neurovirol*, vol. 11, suppl. 3, pp. 16-22
- Greene, W. C., & Peterlin, B. M. 2002, Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy, *Nat Med*, vol. 8, pp. 673-680
- Gulick, R. M. 2003, New antiretroviral drugs, *Clin Microbiol Infect*, vol. 9, pp. 186-193
- Hansasuta, P., & Rowland-Jones, S. L. 2001, HIV-1 transmission and acute HIV-1 infection, *Br Med Bull*, vol. 58, pp. 109-127
- Hossain, A., Reis, E. D., Soundararajan, K., et al. 2000, Nontropical pyomyositis: analysis of eight patients in an urban center, *Am Surg*, vol. 66, pp. 1064-1066
- Kinter, A., Arthos, J., Cicala, C., & Fauci, A. S. 2000, Chemokines, cytokines and HIV: a complex network of interactions that influence HIV pathogenesis, *Immunol Rev*, vol. 177, pp. 88-98
- Klein, R. S., Williams, K. C., Alvarez-Hernandez, X., et al. 1999, Chemokine receptor expression and signaling in macaque and human fetal neurons and astrocytes: implications for the neuropathogenesis of AIDS, *J Immunol*, vol. 163, pp. 1636-1646
- Kumar, R., Jha, P., Arora, P., et al. 2006, International Studies of HIV/AIDS (ISHA) Investigators. Trends in HIV-1 in young adults in south India from 2000 to 2004: a prevalence study, *Lancet*, vol. 367, pp. 1164-1172
- Larussa, D., Lorenzini, P., Cingolani, A., et al. 2006, Highly active antiretroviral therapy reduces the age-associated risk of dementia in a cohort of older HIV-1-infected patients, *AIDS Res Hum Retroviruses*, vol. 22, pp. 386-392
- Liu, P., Hudson, L. C., Tompkins, M. B., et al. 2006, Compartmentalization and evolution of feline immunodeficiency virus between the central nervous system and periphery following intracerebroventricular or systemic inoculation, *J Neurovirol*, vol. 12, pp. 307-321
- Marra, C. M. 1995, Neurological complications of Bartonella henselae infection, *Curr Opin Neurol*, vol. 8, pp. 164-169
- McArthur, J. C., Brew, B. J., & Nath, A. 2005, Neurological complications of HIV infection, *Lancet Neurol*, vol. 4, pp. 543-555
- McArthur, J. C., & Haughey, N., Gartner, S., et al. 2003, Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease, *J Neurovirol*, vol. 9, pp. 205-221
- Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Jr., Gupta, P., et al. 1996, Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma, *Science*, vol. 272, pp. 1167-1170
- Moulinier, A., Mikol, J., Gonzalez-Canali, G., et al. 1996, AIDS-associated cytomegalovirus infection mimicking central nervous system tumors: a diagnostic challenge, *Clin Infect Dis*, vol. 22, pp. 626-631
- Moulinier, A., Moulouguet, A., Pialoux, G., et al. 2001, Reversible ALS-like disorder in HIV infection, *Neurology*, vol. 57, pp. 995-1001
- O'Brien, S. J., & Moore, J. P. 2000, The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS, *Immunol Rev*, vol. 177, pp. 99-111
- Odiase, F., Ogunrin, O., & Ogunniyi, A. 2006, Effect of progression of disease on cognitive performance in HIV/AIDS, *J Natl Med Assoc*, vol. 98, pp. 1260-1262
- Pao, D., Goh, B. T., & Bingham, J. S. 2002, Management issues in syphilis, *Drugs*, vol. 62, pp. 1447-1461
- Pinto, A. N. 1996, AIDS and cerebrovascular disease, *Stroke*, vol. 27, pp. 538-543
- Powderly, W. G. 1996, Cryptococcosis, *J Int Assoc Physicians AIDS Care*, vol. 2, pp. 28-31

- Price, R. W. 1996, Neurological complications of HIV infection, *Lancet*, vol. 348, pp. 445-452
- Riedel, D. J., Pardo, C. A., McArthur, J., & Nath, A. 2006, Therapy insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 2, pp. 557-565
- Sabri, F., Titanji, K., De Milito, A., et al. 2003, Astrocyte activation and apoptosis: their roles in the neuropathology of HIV infection, *Brain Pathol*, vol. 13, pp. 84-94
- Sacktor, N. 2002, The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy, *J Neurovirol*, vol. 8, suppl. 2, pp. 115-121
- Sacktor, N., Nakasujja, N., Skolasky, R., et al. 2006, Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa, *Neurology*, vol. 67, pp. 311-314
- Scaravilli, F., Bazille, C., & Gray, F. 2007, Neuropathologic contributions to understanding AIDS and the central nervous system, *Brain Pathol*, vol. 17, pp. 197-208
- Schifitto, G., McDermott, M. P., McArthur, J. C., et al. 2002, Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy, *Neurology*, vol. 58, pp. 1764-1768
- Sellier, P., Monsuez, J. J., Evans, J., et al. 2000, Human immunodeficiency virus-associated polymyositis during immune restoration with combination antiretroviral therapy, *Am J Med*, vol. 109, pp. 510-512
- Simpson, D. M., & Berger, J. R. 1996, Neurological manifestations of HIV infection, *Med Clin North Am*, vol. 80, pp. 1363-1394
- Stevenson, M. 2003, HIV-1 pathogenesis, *Nat Med*, vol. 9, pp. 853-860
- Thumher, M. M., Rieger, A., Kleibl-Popov, C., et al. 2001, Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings, *Neuroradiology*, vol. 43, pp. 29-35
- Verma, A. 2001, Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies, *J Peripher Nerv Syst*, vol. 6, pp. 8-13
- Verma, A., & Berger, J. R. 2006, ALS syndrome in patients with HIV-1 infection, *J Neurol Sci*, vol. 240, pp. 59-64
- Wei, X., Ghosh, S. K., Taylor, M. E., et al. 1995, Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, vol. 373, pp. 117-122
- Weiss, J. M., Nath, A., Major, E. O., et al. 1999, HIV-1 Tat induces monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocyte transmigration across a model of the human blood-brain barrier and up-regulates CCR5 expression on human monocytes, *J Immunol*, vol. 163, pp. 2953-2959
- Williams, I. G. 1999, Management of CMV disease in HIV infection, *Int J STD AIDS*, vol. 10, pp. 211-216
- Xiao, X., Kinter, A., Broder, C. C., & Dimitrov, D. S. 2000, Interactions of CCR5 and CXCR4 with CD4 and gp 120 in human blood monocyte-derived dendritic cells, *Exp Mol Pathol*, vol. 68, pp. 133-138

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

C A P Í T U L O W INFECCIONES DEL SISTEMA

NERVIOSO

F

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LOS NIÑOS

Ashok Verma y Roberto López Alberola

Epidemiología y tendencias actuales 1567

Tiempos y formas de infección por el VIH en niños 1568

Transmisión materno-fetal 1568

Transmisión por vía parenteral 1569

Transmisión sexual 1569

Abordaje diagnóstico de la infección por el VIH en niños 1569

Diagnóstico y seguimiento de la infección por el VIH en lactantes

y niños mediante pruebas de laboratorio 1570

Recuento de linfocitos T CD4⁺ y progresión de la enfermedad
en lactantes y niños 1570

Manifestaciones clínicas de la infección por el VIH en niños 1571

Alteraciones neurológicas asociadas con el sida 1571

Encefalopatía progresiva asociada con el VIH 1572

Neonatos 1573

Lactantes 1573

Niños pequeños 1573

Niños mayores y adolescentes 1574

Accidente vascular cerebral en niños infectados por el VIH 1574

Otros trastornos neurológicos en niños infectados por el VIH 1575

Tratamiento y pronóstico de la infección por el VIH en niños 1576

Prevención de la infección por el VIH en niños 1577

EPIDEMIOLOGÍA Y TENDENCIAS ACTUALES

La epidemiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1, a partir de ahora VIH) y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en adultos se expone en el Capítulo 57E. En el caso de la epidemiología de la infección por el VIH en la población pediátrica, debe considerarse conjuntamente la incidencia de la infección en mujeres y niños, ya que el número creciente de niños infectados por transmisión materno-fetal en todo el mundo va en paralelo al aumento del número de mujeres infectadas en edad reproductiva. No se conoce la cifra exacta de niños infectados por el VIH debido a que en el pasado el sistema de vigilancia epidemiológica se basaba en la identificación de casos en niños de menos de 15 años que mostraban manifestaciones clínicas de sida. Según el Programa de la ONU contra el VIH/sida (ONU, 2006; v. www.unaids.org/es/HIV_data/epidemiology), desde finales de 2005 se calcula que 38,6 millones de personas vivían con una infección por el VIH, 17,3 millones eran mujeres y 2,3 millones, niños menores de 15 años. Se calcula que 4,1 millones de personas adquirieron el VIH en el 2005, incluidos 540.000 niños menores de 15 años. Durante el 2005, el sida causó la muerte de unos 2,1 millones de personas, incluidos 380.000 niños menores de 15 años. Según

los nuevos datos del informe ONUSIDA 2006 de sida global (ONU, 2006), la epidemia de sida parece estar reduciéndose globalmente, pero siguen creciendo las infecciones nuevas en ciertas regiones y países.

El número acumulado de casos de sida en Estados Unidos notificado a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a finales del 2005 fue de 988.376 (v. www.hivatis.org). Los niños menores de 13 años representaban un total acumulado de 9.078 casos de sida, de los que murieron casi 5.500. Entre niños con sida menores de 13 años, 8.438 adquirieron la infección por vía perinatal y 640 más tarde, durante la infancia. Por tanto, más del 92% de los niños positivos para VIH adquirieron la infección por vía materno-fetal, antes o durante el parto o en la lactancia materna. Esto contrasta con la transmisión en los adolescentes (13 o más años de edad), en quienes el modo de transmisión es similar al de los adultos; ésta es la principal razón por la que los adolescentes jóvenes deben contarse por separado de los niños y lactantes en las estadísticas de salud. Debido a que no todos los estados de Estados Unidos realizan la notificación de la infección por el VIH basada en el nombre, los cálculos exactos de infección por el VIH (a diferencia del sida) entre niños a lo largo del tiempo son inciertos. Pero, igual que en los adultos, la notificación de niños con sida subestima la carga de la infección por el VIH en niños.

Los cálculos previos situaban el año 1992 como el año con más lactantes infectados por el VIH, con aproximadamente 1.650 casos. Después de este año se produjo un brusco descenso hasta un intervalo de 144-236 (CDC, 2006).

En abril de 1994, el Public Health Service de EE.UU. publicó pautas para el uso de la zidovudina para reducir la transmisión perinatal del VIH y en 1995 se publicaron recomendaciones para el asesoramiento y la realización de pruebas voluntarias del VIH en embarazadas (PHS, 1995). El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se introdujo en 1996. Desde entonces, el porcentaje de niños infectados por el VIH o expuestos al VIH perinatalmente que recibieron tratamiento antirretroviral (después del nacimiento) y cuyas madres recibieron el TARGA (periparto) ha aumentado de forma constante y significativa. En consecuencia, la incidencia de sida adquirido perinatalmente ha disminuido de forma drástica en Estados Unidos. En 1992, 894 niños menores de 13 años desarrollaron sida, pero en el 2004, sólo lo desarrollaron 47 niños, lo que supone un descenso del 94% (Fig. 57F.1).

La prevalencia de alteraciones en el desarrollo neurológico de los niños seropositivos para el VIH es elevada. Hasta un total del 80% de los niños infectados que no han recibido tratamiento con antirretrovirales presentan alteraciones del desarrollo neurológico: alteraciones motoras, de los reflejos y déficits cognitivos. La frecuencia comunicada de la encefalopatía progresiva asociada con el VIH (EPV) como enfermedad inicial defensora de sida es mucho más elevada en niños (hasta el 70%) que en adultos. Especialmente importante es el hecho de que más de la mitad de estos niños no presentan una inmunodeficiencia grave en el momento del diagnóstico de encefalopatía progresiva relacionada con el VIH: en el 26% de estos pacientes no se observa ninguna disminución de la cifra de linfocitos T CD4⁺; aproximadamente el 30% tiene un descenso moderado de esta cifra y sólo el 44% presenta una inmunodeficiencia grave.

TIEMPOS Y FORMAS DE INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS

Transmisión matemofiliar

La mayoría de las infecciones matemofiliales del VIH tienen lugar en el útero, durante el parto o en el puerperio a través de la leche materna. No se conoce la frecuencia exacta de la transmisión en el útero comparada con la transmisión perinatal, pero casi todos los casos de VIH en niños de Estados Unidos se deben a la transmisión matemofiliar. Durante el 2006, se produjeron un 92% de casos de sida entre niños menores de 13 años por transmisión matemofiliar del VIH (CDC, 2006). Durante la mayor parte del período de gestación, una placenta sana generalmente protege al feto en el útero del VIH presente en la sangre de la madre. La integridad de la protección conferida por la placenta rara vez se ve alterada por las infecciones (p. ej., *Toxoplasma*), los fármacos o las drogas. Los estudios en poblaciones de niños sin lactancia materna desde el momento en el que se detectó por primera vez el ADN del VIH mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la sangre del lactante en los primeros días o semanas de vida, indican que la mayor parte de la transmisión del virus se produce en torno al momento del parto y, en los demás casos, durante el tercer trimestre del embarazo. En el caso de los niños con lactancia materna, el riesgo de contraer la infección se extiende más allá del parto y a lo largo de todo el período de lactancia natural. El riesgo global de transmisión del VIH por la madre no tratada al niño oscila entre el 20 y el 30% en el caso de niños sin lactancia materna y entre el 30 y el 45% en los niños con lactancia materna. Con la detección sistemática actual «de exclusión» de embarazadas, el uso de antirretrovirales para el tratamiento y la profilaxis durante el embarazo y el periparto, evitar la lactancia cuando sea adecuado y el uso de una cesárea electiva

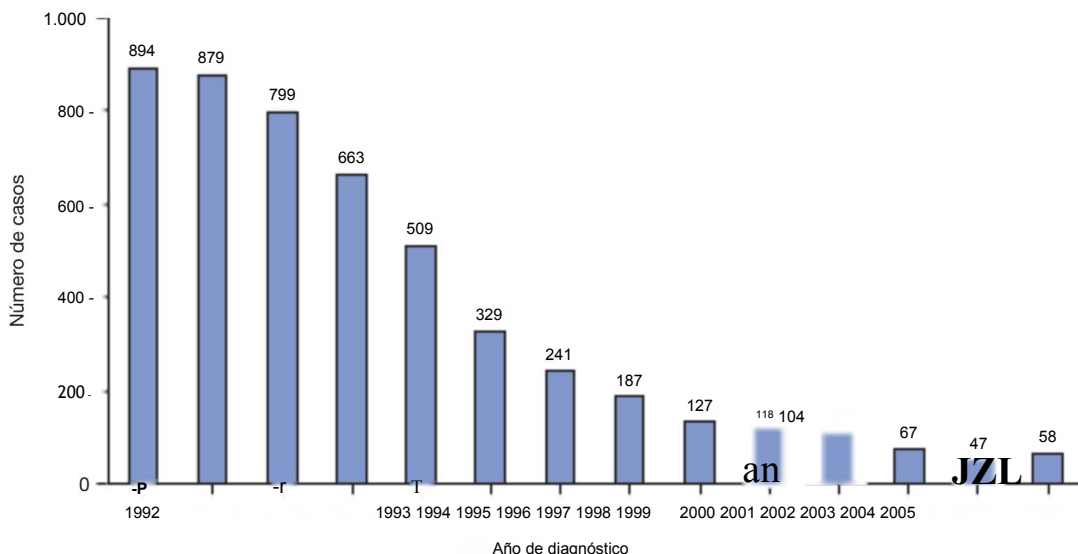


FIGURA 57F.1

Casos notificados de sida pediátrico en Estados Unidos de 1985 a 2005. Fuente: CDC, Atlanta (<http://www.cdc.gov/hiv>).

cuando corresponda, la frecuencia de transmisión materno-filial del VIH se ha reducido a menos del 2% (Cooper et al, 2002).

Si bien la infección durante o cerca del momento del parto se ha convertido en un hecho infrecuente en los países desarrollados como consecuencia del uso de la terapia antirretroviral, continúa siendo un hecho muy frecuente en los países subdesarrollados. Se calcula que la incidencia de esta forma de transmisión representa entre el 19 y el 24% en el sudeste asiático y entre el 25 y el 45% en África, donde las embarazadas tienen un acceso mínimo al tratamiento y profilaxis antirretroviral. Los factores asociados con un aumento del riesgo de transmisión de la madre al hijo son una cifra baja de linfocitos T CD4⁺ en la madre, una viremia elevada, un VIH avanzado o sida, concentraciones bajas de vitamina A, inflamación de la membrana de la placenta, rotura prematura de las membranas, aumento de la exposición del niño a la sangre materna, parto prematuro y lactancia materna.

Transmisión por vía parenteral

Antes de que la detección sistemática del VIH de todas las muestras de sangre para transfusión procedentes de donantes se convirtiera en una práctica habitual, los receptores de sangre o productos sanguíneos contaminados por el VIH, entre ellos los niños hemofílicos o con otras coagulopatías, y aquellos con enfermedades que requerían transfusiones sanguíneas para su tratamiento (p. ej., neonatos con problemas de salud, niños con leucemia), adquirieron la infección por vía hematogénica. La transmisión del virus también se produjo debido al uso de material de inyección contaminado. Aunque las pruebas a las que se someten todas las muestras de sangre y productos sanguíneos para transfusión y las medidas preventivas puestas en marcha en la práctica médica diaria han originado un descenso significativo del riesgo de contraer la infección por el VIH a través de una transfusión sanguínea, el riesgo de contraer el VIH a través de material no esterilizado para la realización de perforaciones corporales estéticas en niños y adolescentes sigue siendo elevado. Asimismo, el riesgo sigue siendo alto para los niños que viven en zonas donde todavía no se someten al cribado del VIH a todas las muestras de sangre o productos sanguíneos para transfusión, o no se siguen las medidas preventivas universales.

Transmisión sexual

La mayoría de adolescentes infectados por el VIH por vías de transmisión distintas de la perinatal se exponen al virus mediante relaciones sexuales o el uso de drogas intravenosas (Grant et al, 2006). Aunque el SIDA es la séptima causa de muerte entre adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 25 años en Estados Unidos, poco más se sabe sobre la epidemiología de la infección por el VIH en adolescentes. Entre las razones de la falta de datos de infección por el VIH entre este grupo de población se incluyen las tasas bajas de pruebas del VIH en este grupo y el hecho de que los adolescentes VIH positivos constituyen una población «oculta», una población en desventaja que elude las estrategias tradicionales de búsqueda de casos.

Los abusos sexuales de los que son víctimas los niños tanto en el hogar como fuera de él o por explotación sexual (un comercio clandestino en ciertas partes del mundo) son problemas bien conocidos y documentados en todos los países. La mayoría de los menores explotados sexualmente son niñas con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años. Si bien no se trata de un fenómeno nuevo, los abusos sexuales durante la infancia han sido reconocidos recientemente por

la OMS como un problema grave en todo el mundo. No se sabe cuántos niños se prostituyen en el mundo ni tampoco se conoce la incidencia de transmisión sexual del VIH en la población pediátrica.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS

El diagnóstico de infección pediátrica por el VIH y de las alteraciones neurológicas asociadas requiere experiencia, conocimientos clínicos y el uso de los principales instrumentos para el diagnóstico neurológico. Para realizar el diagnóstico de enfermedad neurológica asociada con la infección por el VIH en la población pediátrica generalmente se necesita una anamnesis detallada que incluya los aspectos madurativos y de desarrollo del niño y la evolución de la enfermedad sistémica producida por el VIH, una valoración del estado inmunológico y virológico actual, una exploración neurológica, una evaluación neuropsicológica y pruebas de neuroimagen.

El diagnóstico es sencillo cuando nos encontramos ante un niño de quien se sabe que es seropositivo para el VIH, presenta alteraciones cognitivas y motoras y la evaluación clínica revela que estas alteraciones son de nueva aparición o han progresado últimamente. La evaluación seriada de los niños con EPV no tratados revela déficits neurológicos progresivos (una vez excluidas otras causas). El diagnóstico de infección oportunista, neoplasia y EPV suele ser fácil si el niño ha seguido controles durante un tiempo. Los lactantes pueden presentar alteraciones del control de la cabeza, deterioro del habla, hipotonía axial o signos de motoneurona superior. Los niños entre 1 y 2 años y medio de edad o más mayores pueden presentar cambios en la forma de andar, hiperreflexia, negativa a andar y, con el tiempo, pueden desarrollar signos cada vez más evidentes de la vía corticoespinal.

Las dificultades diagnósticas aparecen ante el niño o adolescente que no ha sido objeto de seguimiento médico y se presenta con un déficit neurológico. Debido a la frecuencia relativamente elevada de déficits neurológicos y del desarrollo en esta población, es difícil atribuir estos hallazgos a una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) asociada con la infección por el VIH. En estos casos es de gran importancia elaborar una anamnesis detallada. Si no se identifican otros factores de riesgo, aumenta la probabilidad de que el diagnóstico correcto sea el de enfermedad neurológica asociada con la infección por el VIH. En esta situación clínica, las pruebas de neuroimagen desempeñan un papel clave. Si se observa calcificación de los núcleos basales (v. más adelante), es probable que el déficit neurológico que presenta el paciente se deba a la infección por el VIH. Las calcificaciones intracraneales se encuentran sólo en pacientes infectados en el útero por transmisión materno-filial y, de forma característica, estos niños son encefalopáticos desde el período neonatal. Si se observa atrofia cerebral en ausencia de complicaciones perinatales u otras causas conocidas de atrofia, el diagnóstico de alteración neurológica relacionada con el VIH también es muy probable. La medición del perímetro craneal es asimismo de gran importancia. La revisión atenta de la historia clínica y otros documentos médicos mostrará que el niño ha sido ya sometido anteriormente al menos a una o dos mediciones del perímetro craneal, lo que permite hacer una comparación con la medición actual. Si se observa una tendencia hacia la disminución del perímetro craneal y hay microcefalia adquirida, el diagnóstico de alteración neurológica relacionada con la infección por el VIH es probable. Por tanto, la prueba de atrofia cerebral acompañada de microcefalia adquirida obtenida mediante pruebas de neuroimagen habla claramente a favor del diagnóstico de EPV.

El seguimiento con estudios neurológicos, psicométricos y de neuroimagen contribuye a confirmar el diagnóstico.

Los marcadores importantes en el diagnóstico de la encefalopatía por el VIH y la monitorización clínica en los niños incluyen el retraso del desarrollo o la pérdida de habilidades motoras adquiridas previamente, el retraso del habla y del lenguaje, microcefalia o desaceleración del crecimiento cefálico, tono muscular y reflejos de estiramiento musculares anormales (especialmente el clonus y los reflejos aductores cruzados en las rodillas) y el déficit neurológico focal.

Diagnóstico y seguimiento de la infección por el VIH en lactantes y niños mediante pruebas de laboratorio

Los datos sobre viremia procedentes de estudios prospectivos de cohortes seguidas desde el nacimiento demuestran que existen diferencias en la respuesta a la infección por el VIH por parte de los lactantes y niños pequeños por un lado y los adultos por otro. El máximo de viremia se alcanza a las 4-8 semanas del nacimiento en los lactantes infectados perinatalmente y pueden pasar muchos años hasta que la carga viral vuelva al valor basal. El número de copias del ARN del VIH en el momento de máxima viremia y la posterior disminución se producen de forma mucho más lenta en los niños que en los adultos recién infectados (Abrams et al, 1998; Dickover et al, 1998). En una cohorte (n = 106) no se detectó el VIH en la mayoría de los lactantes en el momento del nacimiento, lo que es compatible con una infección muy reciente durante el parto y la mediana de la viremia al mes del nacimiento fue de 318.000 copias/jal. La mediana del nivel base de 34.000 copias/jl no se alcanzó hasta aproximadamente los 24 meses del nacimiento. Los lactantes que presentan enfermedad de progresión rápida generalmente tienen una viremia más elevada el primer día de vida y durante los 2 primeros meses. Pueden detectarse anticuerpos maternos contra antígenos víricos (transmisión materno-fetal) durante el primer año de vida en niños expuestos por vía materna. Se desconoce el papel de los anticuerpos maternos transmitidos a través de la placenta y del sistema inmunitario inmaduro de los recién nacidos en la replicación del VIH y la viremia plasmática durante el primer año de vida (Schwartz y Major, 2006). Debido a estos factores, se han formulado pautas específicas respecto a la elección de las pruebas diagnósticas de laboratorio para la infección pediátrica por el VIH.

Los niños menores de 18 meses requieren análisis virológicos que detecten el VIH directamente para un diagnóstico definitivo de infección por el VIH. Las pruebas de anticuerpos anti-VIH, incluidas las nuevas pruebas más rápidas, no establecen la presencia de infección por el VIH en lactantes por la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos. El uso del análisis del antígeno p24 actualmente aprobado no se recomienda para el diagnóstico del VIH en Estados Unidos porque la sensibilidad y la especificidad del análisis en los primeros meses de vida es inferior a la de otras pruebas virológicas del VIH (Guay et al, 2000). Por tanto, en recién nacidos expuestos a infección materna por el VIH sólo deben utilizarse pruebas virológicas (es decir, detección del VIH por cultivo o ADN del VIH por PCR o análisis del ARN). Con las pruebas virológicas pueden identificarse hasta el 30-40% de los recién nacidos infectados por el VIH a las 48 horas después de nacer. Debido a los problemas respecto a la potencial contaminación con sangre materna, las muestras de sangre del cordón umbilical deben evitarse para la evaluación diagnóstica. Una prueba virológica positiva en un recién nacido indica una infección por el VIH probable; debe confir-

marse con una prueba virológica repetida en una segunda muestra, tan pronto como se disponga del resultado de la primera prueba. Se prefieren las pruebas virológicas moleculares, como ADN del VIH por PCR y análisis del ARN del VIH en los cultivos virológicos. Las pruebas diagnósticas virológicas en lactantes con exposición al VIH perinatal conocida se recomiendan desde el nacimiento hasta las 2 semanas, de 1-2 meses y de 3-6 meses. Además, en un recién nacido expuesto al VIH perinatalmente con resultados negativos en las pruebas virológicas se recomienda realizar una prueba de anticuerpos para documentar la serorreversión al estado con anticuerpos negativos al VIH a los 12-18 meses, para confirmar la ausencia de infección por el VIH. En niños de 18 meses y mayores, puede usarse la prueba de anticuerpos anti-VIH para el diagnóstico.

También se ha determinado la viremia plasmática en cohortes de niños sintomáticos que no habían sido seguidos desde el nacimiento (Abrams et al, 1998; Dickover et al, 1998). El riesgo relativo de muerte durante el seguimiento aumentaba si la carga del ARN del VIH era más elevada. En un modelo independiente del tiempo, el riesgo relativo de muerte fue de 2,8 por aumento del \log_{10} en el número de copias del ARN del VIH. La carga del ARN del VIH era más elevada en los lactantes más pequeños y el mayor descenso en la viremia se produjo en torno a los 2-4 años, con un descenso anual promedio de aproximadamente 0,29 \log_{10} /año, sin relación con intervención alguna. Resultados similares se encontraron en un análisis retrospectivo del volumen de ARN del VIH en 70 niños (mediana de edad, 3,5 años) que participaban en un estudio clínico para comparar la eficacia de la terapia inmediata con zidovudina (ZDV) con la terapia diferida. La mayoría de estos niños (76%) estaban asintomáticos (fase N, v. más adelante) en el momento de entrar a participar en el estudio, y el volumen de ARN del VIH era significativamente más elevado en los menores de 3 años de edad (mediana = 5,23 \log_{10}). Este volumen descendió hasta un mínimo de 4,25 \log_{10} a los 6 años; la disminución fue más rápida durante los 2 primeros años de vida. El valor predictivo de la viremia basal y su relación con la edad del lactante/niño se observó también en otro estudio de cohortes. El riesgo de progresión con elevación de la viremia en los niños más mayores en estas cohortes fue similar al observado en adultos.

Los resultados de un metaanálisis recientemente realizado de más de 3.000 niños no tratados procedentes de cohortes de Estados Unidos y Europa demuestran que en los niños de más de 6 meses de edad, la progresión del sida y el riesgo de muerte aumentan rápidamente cuando la viremia es de más de 10^5 copias/il, y que a los 2 años de edad el riesgo de evolucionar a sida es de un 5% cuando la viremia es $< 10^5$ copias/pl, 24% con 10^6 copias/pl y 66% con 10^7 copias/pl (Lyal, 2002).

Recuento de linfocitos T CD4⁺ y progresión de la enfermedad en lactantes y niños

La evaluación del recuento de linfocitos T CD4⁺ en los niños debe realizarse en relación con la cifra adecuada para la edad del paciente. El percentil 50 de la cifra de linfocitos T CD4⁺ a la edad de 6 meses es de 3.000/pl, comparado con 1.000/pl a la edad de 6 años, edad a la cual el intervalo normal se aproxima al del adulto (Comans-Bitter et al, 1997). Por otro lado, la cifra de linfocitos T CD4⁺ varía entre niños de la misma edad y muchas veces está baja debido a las infecciones normales en la infancia. Por tanto, este parámetro debe determinarse siempre cuando el niño está en una situación clínica estable. El porcentaje de linfocitos T CD4⁺ varía menos con la edad y otros factores que la cifra absoluta; por tanto, se prefiere el porcentaje de lin-

focitos T CD4⁺ para monitorizar el estado inmunitario en niños. El porcentaje o recuento de linfocitos T CD4⁺ debe medirse en el momento de diagnosticar la infección por el VIH y, al menos, cada 3 a 4 meses después. Se aconseja realizar más pruebas de linfocitos T CD4⁺ y monitorizar el ARN del VIH en plasma en lactantes menores de 6 meses, en niños con sospecha de deterioro clínico, inmunológico o vírico o al iniciar o cambiar la terapia antirretroviral.

Si bien el recuento de linfocitos T CD4⁺ puede ser menos útil en los lactantes, la cifra basal de estos linfocitos junto con la viremia plasmática son predictivas de la progresión de la enfermedad causada por el VIH en los niños. Por ejemplo, en una cohorte se observó que cuando la cifra de linfocitos T CD4⁺ disminuía < 15%, el riesgo relativo de muerte era del 2,8 (intervalo de confianza, 95%; 1,6-4,9). En un modelo independiente del tiempo, el riesgo relativo de muerte por cada disminución de 5 puntos en el porcentaje de linfocitos T CD4⁺ fue del 1,3 (intervalo de confianza, 95%; 1,2-1,5). En esta cohorte se observó que tanto las concentraciones de ARN del VIH como las cifras de linfocitos T CD4⁺ estaban asociados de forma significativa e independiente con la mortalidad observada durante el período de seguimiento.

Debe tenerse en cuenta la edad del niño al interpretar el riesgo de progresión de la enfermedad basado en el porcentaje de linfocitos T CD4⁺ y viremia plasmática. En un metaanálisis, en niños mayores de 2 años de edad, el riesgo de desarrollar sida a los 12 meses fue del 6% para unas cifras de linfocitos T CD4⁺ del 20%, aumentó al 18% con cifras de linfocitos T CD4⁺ del 10 y al 34% con cifras de linfocitos T CD4⁺ del 5%. En este metaanálisis, la cifra de linfocitos T CD4⁺ resultó ser menos predictiva de la progresión de la enfermedad en los lactantes que en los niños más mayores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS

Desde los primeros casos de sida pediátrico descritos en la década de 1980, los déficits y las anomalías del neurodesarrollo han sido complicaciones bien descritas de la infección por el VIH en niños. Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH en la población pediátrica difieren de las de los adultos en diferentes aspectos. En primer lugar, hasta el 20% de los niños seropositivos para el VIH se presentan con sintomatología grave o mueren durante el primer año de vida («progresadores rápidos»). Aún no se sabe a ciencia cierta si este peor pronóstico comparado con el de los adultos se debe a un mayor volumen de inoculación del VIH, a la inmadurez del sistema inmunitario en el momento en que se produce la infección, a la presencia de mutantes del VIH que escapan al sistema de defensas de la madre o a una combinación de dos o más de estos factores. En segundo lugar, el síndrome de seroconversión de tipo mononucleosis con o sin meningitis aséptica o meningoencefalitis que se observa en algunos adultos no se presenta en los lactantes. En tercer lugar, el espectro de manifestaciones sistémicas y neurológicas en los niños infectados por el VIH es algo diferente al de los adultos. Por ejemplo, la hepatoesplenomegalia y la insuficiencia de la médula ósea, la neumonía intersticial linfocítica, la diarrea crónica, los retrasos del crecimiento, la microcefalia adquirida, la vasculopatía cerebral y la calcificación de los núcleos basales se observan únicamente en niños o se presentan con más frecuencia en esta población que en los adultos. Se describen problemas de crecimiento en hasta el 50% de los niños infectados por el VIH. Los lactantes nacidos de mujeres infectadas por el VIH generalmente tienen un peso y longitud significativamente menores al nacer, independientemente del estado del VIH del lactante (Arpadi, 2000). En cuarto lugar, las infec-

ciones oportunistas, que en adultos representan una exacerbación de infecciones contraídas con anterioridad (p. ej., la toxoplasmosis cerebral y la leucoencefalopatía multifocal progresiva), son obviamente muy infrecuentes en niños. En quinto lugar, las cifras absolutas de linfocitos T CD4⁺ son menos útiles para determinar la fase de la enfermedad en lactantes y niños pequeños que en adultos. Un número elevado de linfocitos T CD4⁺ puede estar asociado con un volumen alto de viremia de una forma más clara en lactantes y niños que en adultos y los lactantes que son «progresadores rápidos» generalmente tienen concentraciones plasmáticas de ARN del VIH más elevadas. En sexto lugar, en un lactante seropositivo, los anticuerpos séricos para el VIH pueden ser de origen materno (transplacentarios) y, por tanto, no son diagnósticos de la infección. La prueba estándar para la infección por el VIH en el primer año de vida es una prueba virológica en una muestra de sangre periférica. Dado que la mayoría de los lactantes seropositivos contraen la infección durante el parto y que las concentraciones circulantes del VIH todavía pueden ser muy bajas, el ADN del virus no puede ser amplificado a partir del plasma en todos los lactantes infectados en el momento del nacimiento. Así, un resultado positivo en la PCR del ADN del VIH a las 48 horas del nacimiento se considera una prueba de transmisión intrauterina del virus. Por último, la EPV (que es el equivalente clínico de la demencia asociada con el VIH en adultos) es más frecuente en niños que en adultos y generalmente es más susceptible de ser tratada con TARGA.

El sistema actual de clasificación de la infección en niños se revisó en 1994 antes de que se dispusiera de medios para determinar el volumen de viremia en el plasma. Esta clasificación se basa en síntomas y signos clínicos, y a partir de ella se obtiene una puntuación clínica (Tabla 57E1). Se basa también en la cifra de linfocitos T CD4⁺ relacionada con la edad, por lo que se obtiene además una puntuación inmunitaria (Tabla 57F.2). Los síntomas y signos clínicos se clasifican en cuatro categorías: N (ninguno), A (leves), B (moderados) y C (graves). Las infecciones oportunistas y otras enfermedades asociadas con el sida se consideran siempre en la categoría C. Al principio, la neumonía intersticial linfocítica se consideraba una enfermedad asociada con el sida (enfermedad definitoria de sida), a pesar de su buen pronóstico, pero actualmente pertenece a la categoría B (v. Tabla 57F. 1).

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS CON EL SIDA

Las presentaciones más comunes de la infección por el VIH en la población pediátrica incluyen EPV, retraso o regresión del crecimiento (en concreto, pérdida de habilidades motoras previamente adquiridas) y anomalías de los tractos corticoespirales. Las alteraciones neurológicas asociadas con la infección por el VIH en niños pueden dividirse en dos categorías principales: 1) enfermedades neurológicas primarias asociadas con el VIH atribuible a la infección directa del cerebro por el VIH (p. ej., la EPV, que es un síndrome complejo formado por alteraciones cognitivas, motoras y conductuales relacionadas con la infección primaria del SNC por el VIH), y 2) complicaciones neurológicas secundarias asociadas con el VIH (p. ej., alteraciones neurológicas relacionadas con la inmunodeficiencia). Las principales complicaciones neurológicas secundarias son las neoplasias del SNC, las infecciones del SNC causadas por patógenos distintos al VIH y los accidentes vasculares cerebrales. El sistema nervioso del niño puede verse también afectado de forma negativa por complicaciones relacionadas con las enfermedades sistémicas producidas por la infección por el VIH y su tratamiento, así como por las compli-

Tabla 57F. 1

Sistema de clasificación de la infección por el VIH en niños basado en los síntomas y los signos clínicos

CATEGORÍA N: ASINTOMÁTICO

No hay síntomas ni signos que puedan considerarse asociados con la infección por el VIH-1 o sólo hay una de las alteraciones que aparecen en la categoría A

CATEGORÍA A: SÍNTOMAS LEVES

Hay dos o más de las alteraciones que figuran a continuación, pero no hay ninguna de las alteraciones que figuran en las categorías B y C:

- Linfadenopatía (0,5 cm o mayor en más de dos localizaciones; bilateral: una sola localización)
- Hepatomegalia
- Espienomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección persistente o recidivante de las vías respiratorias superiores, sinusitis u otitis media

CATEGORÍA B: SÍNTOMAS MODERADOS

Otras alteraciones distintas a las que aparecen en las categorías A y C que sean atribuibles a la infección por el VIH. Incluidas:

- Anemia (< 8 g/dl), neutropenia (< 1.000/pl) o trombocitopenia (< 100.000/ml) de al menos 30 días de duración
- Meningitis bacteriana, neumonía o septicemia (un único episodio)
- Candidiasis, infección de la cavidad oral/faringe (p. ej., candidiasis bucofaringea) de > 2 meses de duración
- Miocardiopatía
- Infección por citomegalovirus con inicio antes 1 mes de edad
- Diarrea crónica o recidivante
- Hepatitis
- Estomatitis por infección por el virus del herpes simple recidivante (es decir, > 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis, neumonía o esofagitis por infección por el virus del herpes simple, con inicio antes de 1 mes de edad
- Herpes zóster (culebrilla) con al menos dos episodios distintos o que afecte a más de un dermatoma
- Leiomiomas
- Neumonía intersticial linfocítica o complejo de hiperplasia linfocítica pulmonar
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre > 1 mes de duración
- Toxoplasmosis con inicio antes de la edad de 1 mes
- Varicela diseminada (es decir, complicada)

CATEGORÍA C: SÍNTOMAS GRAVES

Cualquiera de las alteraciones enumeradas en la definición de caso de sida de 1987 a excepción de la neumonía intersticial linfocítica (que se encuentra ahora en la categoría B)

relacionadas con el VIH. Algunas de estas alteraciones tienen que ver con factores de riesgo presente en la madre durante el embarazo (desnutrición, consumo de drogas), presentes en el período perinatal (prematuridad) o posnatal (estresores psicosociales). Se ha descrito una posible relación entre la disfunción mitocondrial en los niños y la profilaxis perinatal con análogos de los nucleósidos en las madres. Las infecciones oportunistas, las neoplasias, las alteraciones neuromusculares y las complicaciones de la terapia antirretrovírica relacionadas con la infección por el VIH se describen en el Capítulo 57E.

ENCEFALOPATÍA PROGRESIVA ASOCIADA CON EL VIH

Las alteraciones neurológicas asociadas con el sida pediátrico se describieron poco después del descubrimiento de la epidemia. Los estudios longitudinales de niños seropositivos demostraron varios patrones de afectación y deterioro neurológicos, que actualmente se conocen con el término genérico de encefalopatía progresiva asociada con el VIH (EPV). Se observó pronto que, en el momento en que la primoinfección había progresado a sida franco, la EPV era extremadamente frecuente, y, en la mayoría de los casos (al contrario de lo que sucede en los adultos), no se observaban infecciones oportunistas ni neoplasias del SNC coexistentes. Por otro lado, los estudios de investigación clínica y básica demostraron que el SNC era infectado por el VIH desde las primeras fases de la infección. Se encontraron también similitudes genéticas y morfológicas entre el VIH y el virus *vísna* (un retrovirus del ganado ovino cuyas propiedades neurotrópicas en el cerebro en maduración son bien conocidas). El síndrome clínico denominado EPPAVIH en niños infectados por el VIH es similar a su equivalente en adultos, la demencia asociada con el VIH y está relacionado con la infección primaria del SNC por parte del VIH. Una vez que se detectó, este síndrome se añadió a la lista de enfermedades pediátricas definitorias de sida del CDC.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EPV son los déficits cognitivos, los retrasos en el crecimiento del cerebro (microcefalia adquirida) y los signos progresivos de la vía corticoespinal. Las alteraciones motoras, que generalmente se superponen a la espasticidad, y los signos cerebelosos son menos frecuentes. Las alteraciones conductuales y del estado de ánimo son frecuentes. La velocidad y el patrón de progresión de la enfermedad varían de un niño a otro. El deterioro neurológico progresa rápidamente en algunos lactantes y niños («progresadores rápidos»). Al cabo de unos meses, estos pacientes presentan una disfunción grave y progresiva del SNC, que da lugar a tetraparesia y retraso mental. Sin embargo, en otros pacientes el deterioro neurológico se va produciendo a lo largo de meses, seguido de un período relativamente estable, que luego, a su vez, se sigue de una nueva fase de deterioro. Puede haber discordancias entre las alteraciones cognitivas y motoras. Algunos niños desarrollan déficits motores progresivos y discapacitantes mientras todavía conservan un funcionamiento cognitivo relativamente estable (aunque deteriorado). Por el contrario, otros presentan más alteraciones cognitivas que motoras. Por último, existe un subconjunto de pacientes en quienes se observan alteraciones cognitivas y motoras relativamente leves durante un período de tiempo prolongado («progresadores lentos»). Se ha afirmado que las manifestaciones neurológicas más graves del VIH observadas en algunos lactantes se deben a la infección contraída en el útero durante el período crucial del desarrollo del sistema nervioso (Schwartz y Major, 2006). A continuación se describe la EPV según la edad de inicio del síndrome clínicamente evidente.

Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention, 1994, «Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age», *MMWR*, vol. 43, n.º 12, págs. 1-10.

caciones metabólicas y tóxicas asociadas con la terapia antirretrovírica. Todas estas enfermedades y complicaciones no son mutuamente excluyentes y es frecuente encontrar comorbilidad en un mismo o diferente nivel anatómico del sistema nervioso en niños infectados por el VIH. El nivel de desarrollo y maduración neurológico también puede verse afectado negativamente por alteraciones comórbidas no

TABLA 57 F. 2 Sistema de clasificación de la infección por el VIH en niños basado en criterios inmunológicos

| CATEGORÍA INMUNITARIA | LINFOCITOS T CD4*:N/ l (%) | | |
|---|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| | < 12 MESES | 1-5 AÑOS | 6-12 AÑOS |
| Categoría 1: no hay inmunodeficiencia, N1 | ≥ 1.500 (≥25) | ≥ 1.000 (≥25) | ≥ 500 (≥25) |
| Categoría 2: inmunodeficiencia moderada, N2 | 750-1.499 (15-24) | 500-999 (15-24) | 200-499 (15-24) |
| Categoría 3: inmunodeficiencia grave, N3 | < 750 (< 15) | <500 (< 15) | <200 (<15) |

Centers for Disease Control and Prevention. 1994, «Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age». *MMWR*, vol. 43, n.º 12, págs. 1-10.

Neonatos

Los neonatos infectados por el VIH presentan generalmente un buen estado de salud y, al nacimiento, no se observan síntomas ni signos sugestivos de afectación del SNC por el VIH. Sin embargo, algunos neonatos seropositivos presentan o desarrollan alteraciones neurológicas en el período neonatal. El sistema nervioso en maduración en los niños infectados por el VIH (al igual que ocurre en los no infectados) puede verse afectado negativamente por el estado de la madre durante la gestación (p. ej., nutrición y cuidados prenatales inadecuados, enfermedades asociadas o no con el sida, parto prematuro). El parto prematuro en muchas ocasiones está asociado con otros factores de riesgo; a su vez, el neonato prematuro infectado por el VIH (al igual que el no infectado) presenta un riesgo más elevado de desarrollar complicaciones neurológicas perinatales.

Lactantes

El síndrome más grave y claramente reconocible de la EPV de la infancia es la forma infantil grave. La edad de inicio suele ser el primer año de vida, pero puede empezar en el segundo o tercer año. El deterioro neurológico produce retraso mental y tetraparesia espástica, generalmente a los 2-3 años. Las manifestaciones clínicas son disminución de la capacidad intelectual, la alteración de habilidades ya adquiridas durante el desarrollo motor e intelectual, los signos de la vía corticoespinal y microcefalia adquirida. El niño se muestra distante y su cara es inexpressiva, como si llevase una máscara. Parece alerta y tiene los ojos abiertos, pero apenas muestra expresiones faciales espontáneas (signos de afectación subcortical y de los núcleos basales). Son frecuentes los signos pseudobulbares con dificultades para la alimentación. Las pruebas de neuroimagen muestran atrofia progresiva y alteraciones de la sustancia blanca (Fig. 57F.2), además de calcificación de los núcleos basales (Fig. 57F.3). La resonancia magnética (RM) es más sensible para demostrar las alteraciones de la sustancia blanca, los cambios en la maduración del proceso de mielinización y las alteraciones estructurales del SNC. La tomografía computarizada (TC) es más sensible para demostrar la calcificación. La TC y la RM muestran atrofia cerebral. Se ha observado que la atrofia cerebral es un predictor significativo de progresión de la enfermedad relacionada con el VIH (Pearson et al, 2000). El cuadro clínico terminal es el de un niño apático, retraído, frecuentemente irritable, tetraparético y con signos muy evidentes de afectación de las funciones corticales superiores.

Niños pequeños

Un cambio en la forma de andar es generalmente el primer signo de afectación del SNC asociado con la infección por el VIH en los niños

entre 1 y 2 años y medio. El niño empieza a andar con dificultades. Desarrolla hiperreflexia y aumento del tono muscular en las extremidades inferiores. La velocidad de progresión de la enfermedad varía de un paciente a otro. En algunos niños, la progresión es rápida y terminan en una silla de ruedas al cabo de unos meses; sin embargo, en otros la progresión hacia la tetraparesia es más lenta. Con el tiempo se va haciendo evidente el deterioro cognitivo. Aunque el niño puede adquirir algunas habilidades evolutivas, la velocidad de adquisición de estas habilidades se desvía no sólo de la de los niños normales, sino también de la que el propio paciente había presentado hasta ese momento. Es frecuente que el cerebro no se desarrolle de forma normal. Algunos niños pueden andar sin ayuda durante años, aunque presentan una marcha con características espásticas. Es habitual que

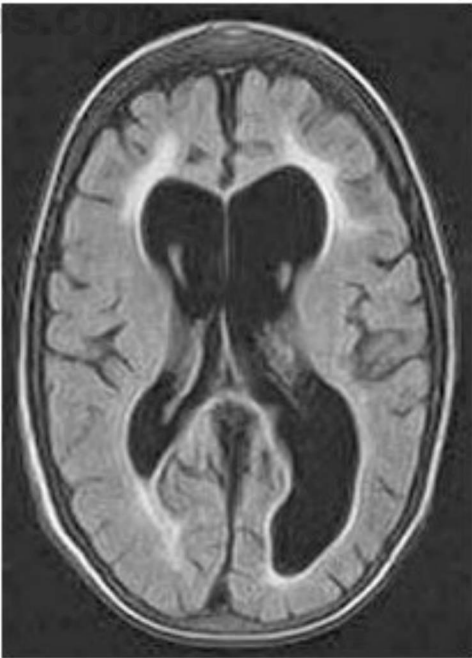


FIGURA 57F.2 Imagen axial de RM, secuencia FLAIR, que muestra cambios de la sustancia blanca circunventricular, atrofia cerebral y dilatación ventricular en un chico de 16 años con infección por VIH adquirida perinatalmente.

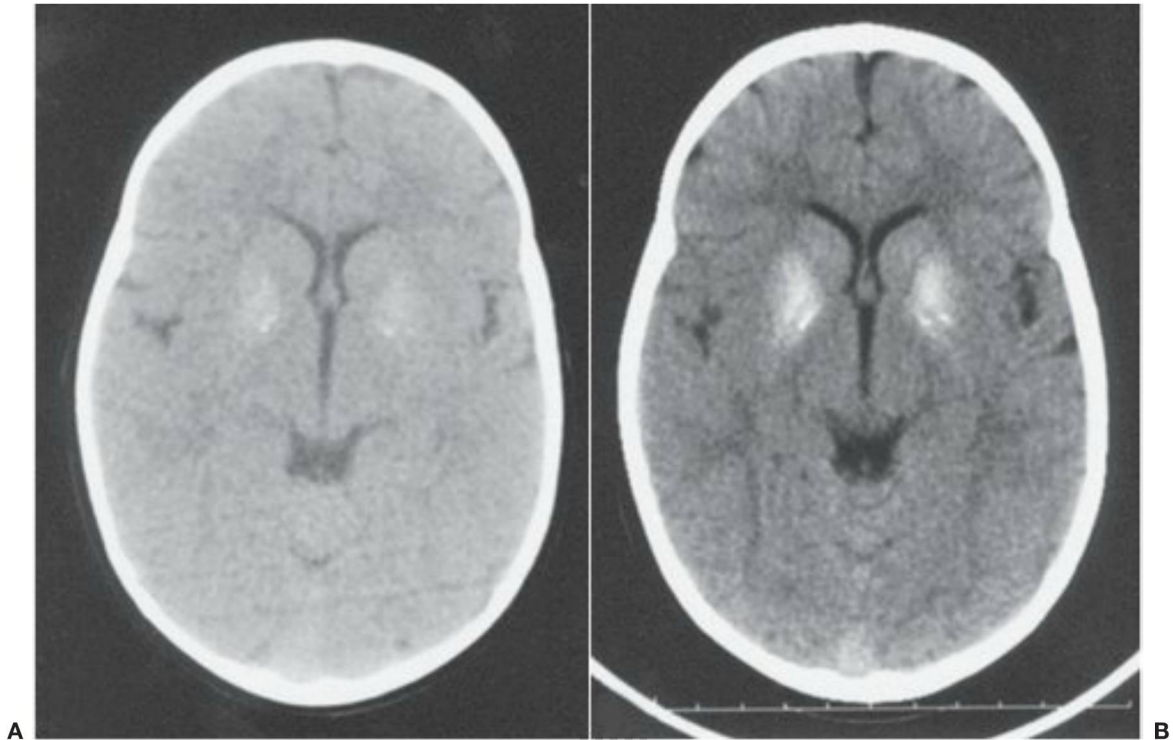


FIGURA 57F.3 A y B, Imágenes en serie que muestran calcificación progresiva de los núcleos basales en un niño infectado por el VIH.

(Reproducido con permiso de: Rosenbaum, R. B., Campbell, S. M. y Rosenbaum, J. T. 1996, *Clinical Neurology of Rheumatic Disease*, Butterworth-Heinemann, Boston.)

de forma paralela se deterioren la psicomotricidad fina y la destreza. Los déficits cognitivos, aunque frecuentes, no son invariables. El grado de afectación intelectual oscila desde un funcionamiento intelectual límite hasta un retraso mental evidente. Un subgrupo de pacientes presenta un curso estable prolongado.

Niños mayores y adolescentes

El deterioro cognitivo, los trastornos de la atención, la disminución del rendimiento lingüístico y escolar, la lentificación psicomotora, la labilidad emocional y la retracción en las relaciones sociales son frecuentes en los niños mayores con EPV. En los adolescentes, la enfermedad se parece mucho a la demencia asociada al sida de los adultos. La hiperreflexia, la torpeza, el deterioro de la psicomotricidad fina y de la destreza y de las habilidades generales son los signos que se observan en primer lugar. Conforme la enfermedad progresa pueden aparecer signos progresivos de vías largas, alteraciones motoras, signos cerebelosos y mielopatía. Normalmente, las pruebas de imagen demuestran atrofia progresiva y alteraciones de la sustancia blanca y, en algunos casos, calcificación de los núcleos basales.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o presentar pleocitosis leve con o sin elevación de la concentración de proteínas. También se ha descrito la presencia de antígenos para el VIH, la producción intratecal de anticuerpos para el VIH, de bandas oligoclonales y de citocinas en el LCR. Estos datos provienen de un número

pequeño de estudios transversales con pocos pacientes, por lo que su relevancia pronóstica es incierta. Al igual que ocurre en el caso de los adultos, sin embargo, los datos disponibles indican que la invasión del SNC por parte del VIH tiene lugar desde las primeras fases de la infección. Se han estudiado las concentraciones de ARN del VIH en el LCR en niños y se ha informado de que se correlacionan con el déficit cognitivo. El electroencefalograma muestra lentificación difusa de leve a moderada de la ritmicidad de fondo.

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

Los accidentes vasculares cerebrales (AVC) son la segunda causa más importante de las lesiones de gran tamaño que se observan en los estudios de neuroimagen en niños infectados por el VIH (después del linfoma primario y secundario del SNC). Los AVC se observan con mayor frecuencia en niños con enfermedad por el VIH avanzada y EPV. A partir de series clínicas, se ha informado de una incidencia aproximada de accidente vascular cerebral (hemorrágico e isquémico) de entre el 4 y el 10%. Estos estudios se realizaron durante los primeros años de la epidemia del sida. La incidencia es más elevada en los estudios de autopsia. En niños con sida se calcula que la incidencia anual de accidente vascular cerebral es del 1%. La presentación clínica consiste en déficits neurológicos foca-

les que no estaban anteriormente presentes (la mayoría de las veces hemiparesia) con o sin crisis convulsivas.

La hemorragia intracerebral generalmente ocurre cuando hay una púrpura trombocitopénica inmunitaria o una neoplasia del SNC con hemorragia en el tumor. También puede producirse una hemorragia subaracnoidea asociada a arteriopatía aneurismática de una arteria cerebral mayor. Cada vez se identifica más la dilatación aneurismática de ramas del polígono de Willis en niños infectados por el VIH. Puede ser difusa y fusiforme o focal y sacular. También se ha descrito que las malformaciones arteriovenosas aumentan el riesgo de AVC en niños infectados por el VIH (Nair et al, 2000; Rabinstein, 2003). Cuando se producen arteriopatías en pacientes inmunodeprimidos positivos al VIH, el TARGA efectivo puede ayudar a guiar la resolución (Rabinstein, 2003). La presentación clínica es variable, en función de la gravedad y localización de la hemorragia.

Los infartos no hemorrágicos están la mayoría de las veces asociados con alteraciones anatomopatológicas de los vasos sanguíneos cerebrales, infecciones meníngeas o miocardiopatía. Existen signos angiográficos frecuentes de arteriopatía cerebral (Fig. 57F.4). Se ha descrito ectasia vascular cerebral, arteriopatía aneurismática de las principales arterias cerebrales y trombosis de estas arterias o de los vasos sanguíneos corticales de pequeño tamaño. El mecanismo mediante el cual el VIH daña las arterias del SNC aún no está claro. Existen varias hipótesis: invasión endotelial directa del VIH y exposición a citocinas tóxicas. La infección por el virus varicela-zóster (VZ) puede originar vasculitis cerebral y, como consecuencia, accidente vascular cerebral isquémico. También se ha descrito una vasculopatía inflamatoria fibrosante; podría estar relacionada con la infección primaria del SNC por el VIH.

En un 8% de los casos de una serie de autopsias se detectó encefalopatía necrosante subaguda. Esta entidad clínica parece estar asociada con la miocardiopatía dilatada y con una citopatía mitocondrial adquirida o daño hipóxico-isquémico. Los infartos isquémicos múltiples también pueden tener su origen en la leptomeningitis asociada con una etiología infecciosa, como el VZ, *Mycobacterium tuberculosis* o *Treponema pallidum*.

OTROS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

Las crisis epilépticas focales o generalizadas en la población pediátrica infectada por el VIH son habituales. Las convulsiones focales en un niño infectado por el VIH deben despertar sospechas de una posible infección oportunista intracraneal, una vasculopatía o una lesión de masa. La EPV puede causar crisis generalizadas en la infancia. Se describen cada vez más anomalías psiquiátricas y conductuales y alteraciones del sueño en niños con enfermedad por el VIH (Scharko, 2006). El linfoma no hodgkiniano es la neoplasia más habitual del SNC en niños con sida. Similar al linfoma primario del SNC asociado al sida en adultos, son linfomas de linfocitos B positivos para el virus de Epstein-Barr. También se han descrito leiomiomasarcomas en niños con infección por el VIH.

Los niños tienen menos probabilidades que los adultos de desarrollar infecciones oportunistas en el SNC. Sin embargo, las infecciones oportunistas que afectan al SNC con frecuencia no se aprecian fácilmente, por lo que deben considerarse en casos de cambios agudos o crónicos de la conducta o del estado mental, y también en niños con cefalea persistente, malestar o fiebre. Los patógenos más comunes que causan infecciones del SNC en niños inmunodeprimidos incluyen toxoplasmosis, infección por criptococos, herpes simple e infección por citomegalovirus. Las causas de mielopatía en la enfermedad por el VIH incluyen reactivación del sarampión o infección por CMV, abscesos epidurales y tumores de médula espinal. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es extremadamente infrecuente en niños.

Las neuropatías periféricas de los niños con infección por VIH son comunes y similares a las de los adultos (v. Capítulo 57E). La polineuropatía sensorial distal relacionada con el VIH ocurre en aproximadamente la cuarta parte de los niños infectados por el virus, y en general cursa con manifestaciones menos graves que en los adultos. Al aumentar el empleo de análogos de los nucleósidos antirretrovíricos (p. ej., zidovudina y didanosina) en los niños, las miopatías y neuropatías tóxicas se ven con frecuencia como efectos secundarios de esos fárma-

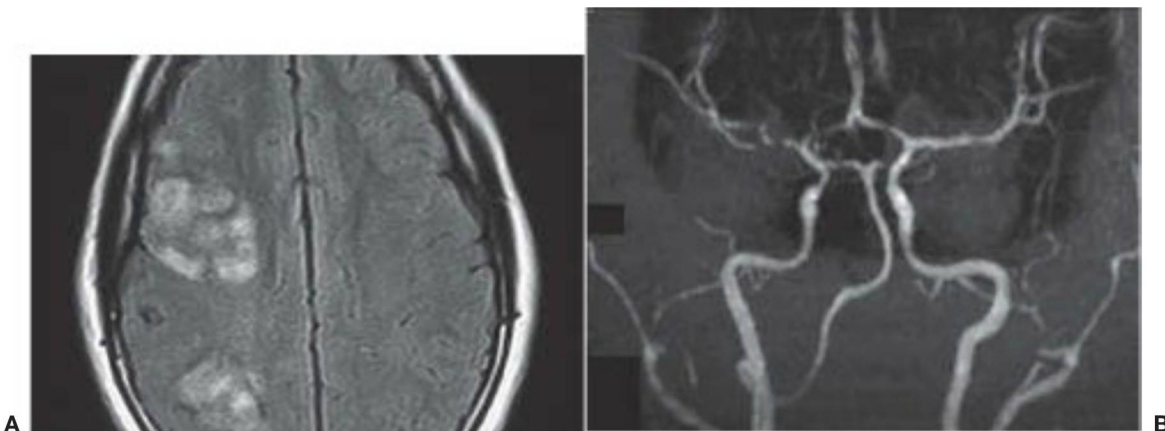


FIGURA 57F.4 RM craneal axial (A) y angiografía por RM (B) que muestran infarto cerebral derecho y arteriopatía de arteria cerebral media derecha en un chico de 14 años con sida y hemiparesia izquierda de inicio agudo (enfermedad por VIH adquirida perinatalmente; cifras de linfocitos T CD4+ 4; ARN del VIH 89.400 copias/ml).

cos. La miopatía de los niños infectados por el VIH también puede guardar relación con la utilización de corticosteroides o estatinas, o con el hipotiroidismo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS

En el Capítulo 57E se describen los principios generales del tratamiento antirretrovírico, una lista de los antirretrovíricos actualmente disponibles y el tratamiento y pronóstico de las infecciones oportunistas, neoplasias y trastornos neuromusculares asociados al VIH. Aquí sólo se incluyen consideraciones específicas terapéuticas y recomendaciones relacionadas con la infección pediátrica por el VIH.

El tratamiento de la infección pediátrica por el VIH ha evolucionado en los últimos 20 años, especialmente respecto a la disponibilidad y las formulaciones pediátricas de los antirretrovíricos. Antes de la disponibilidad de los antirretrovíricos para niños, la atención se centraba en la prevención y el tratamiento de las complicaciones relacionadas con el VIH y la provisión de cuidados paliativos. Actualmente, el TARGA, formado por tres o más antirretrovíricos, se recomienda cuando la infección pediátrica por el VIH requiere tratamiento. Se ha demostrado que el TARGA efectivo puede mejorar la supervivencia, reducir la incidencia de infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas al VIH, restablecer el crecimiento y la función neurocognitiva y mejorar la calidad de vida en los niños. En los países desarrollados se describió un descenso superior al 80% de la mortalidad y de las visitas hospitalarias y la hospitalización relacionadas con el VIH en niños entre 1991 y 2002, asociado con el mayor uso del TARGA (McConnel et al, 2005; Resino et al, 2006). Sin embargo, la mayor supervivencia de los niños infectados por el VIH se asocia a desafíos en la selección sucesiva de nuevas pautas del TARGA, ya que con el tiempo han aparecido cepas víricas resistentes a los fármacos. Además, la terapia antirretroviral puede asociarse a toxicidades a corto y largo plazo, algunas de las cuales ahora se empiezan a identificar.

La decisión de empezar pronto el TARGA, cuando el individuo aún está asintomático, o de retrasar el tratamiento hasta que aparezcan signos clínicos o inmunológicos, sigue generando controversia entre expertos en VIH. Algunos están a favor de empezar pronto la terapia agresiva, con la esperanza de que la intervención controlará la replicación vírica, originando una viremia estable y menor. Si se desarrolla un número menor de cuasiespecies a lo largo del tiempo, supuestamente habrá menos cepas víricas resistentes a los fármacos. El TARGA precoz también retrasará la destrucción inmunitaria y preservará la función inmunitaria, evitando la progresión de la enfermedad clínica. Por otro lado, retrasar la terapia hasta una fase más avanzada puede asociarse a una reducción de la resistencia farmacológica por la falta de presión farmacológica de las primeras fases de la infección, especialmente cuando persisten ciertas concentraciones de viremia. La terapia más tardía también reducirá o retrasará los efectos adversos de los antirretrovíricos. Algunos creen que retrasar el tratamiento comportará un mayor seguimiento del tratamiento cuando el paciente muestre síntomas. No obstante, en general la mayoría de expertos recomienda el tratamiento precoz y agresivo en niños para controlar efectivamente la replicación vírica (Bekker et al, 2006; Chiappini et al, 2006; Soh et al, 2003). Esto es principalmente porque la infección por el VIH se transmite sobre todo de madre a hijo, lo que permite identificar el momento de la

infección en los niños cuando la viremia es muy alta. El tratamiento precoz también se recomienda porque la enfermedad por el VIH progresa más rápidamente en niños que en adultos y los parámetros de laboratorio son menos predictivos de progresión de la enfermedad en niños, especialmente en recién nacidos y lactantes. A pesar de una viremia relativamente alta en niños, la descomposición y la supresión vírica subsiguientes a un nivel por debajo del límite inferior de detección después del TARGA es similar a la de los adultos (Bekker et al, 2006).

Debe prestarse atención a varios factores durante la toma de decisiones respecto al inicio o cambio de la terapia antirretrovírica en niños. Entre ellos se incluye la disponibilidad y el sabor agradable de los antirretrovíricos, la formulación y la información farmacocinética respecto a la posología en la población pediátrica, la potencia y la toxicidad farmacológica a corto y largo plazo, la presencia de patologías comórbidas, las potenciales interacciones farmacológicas con medicaciones pediátricas asociadas, el efecto de la elección del régimen inicial sobre opciones terapéuticas posteriores y la capacidad del cuidador y del niño de seguir el régimen TARGA. Además, las cifras de linfocitos T CD4⁺ y la carga de ARN del VIH varían considerablemente según la edad de los niños, y los dos marcadores son poco predictivos de la progresión de la enfermedad, especialmente en niños menores de 12 meses. Por tanto, el HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study (HPPMCS) (Guidelines, 2006, disponible en <http://aidsinfo.nili.gov>) y la Pediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA; Sharland et al, 2000) han hecho recomendaciones ligeramente diferentes para tres grupos de edad en la enfermedad pediátrica por el VIH: lactantes menores de 12 meses, niños de 1 a 13 años y adolescentes mayores de 13 años.

El tratamiento antirretrovírico *se recomienda* para todos los lactantes menores de 12 meses con síntomas relacionados con el VIH (algunos en la categoría clínica A y en todas las categorías B y C; v. Tabla 57F.1), independientemente de las cifras de linfocitos T CD4⁺ o de la viremia plasmática. Además, *se recomienda* iniciar el TARGA en niños asintomáticos menores de 12 meses, con cifras de linfocitos T CD4⁺ inferior al 25% (categoría clínica N). Por último, el TARGA *debe considerarse* en lactantes asintomáticos menores de 12 meses, con cifras de linfocitos T CD4⁺ mayores del 25%.

En niños de 1 año y mayores, el TARGA *se recomienda* con sida o síntomas clínicos significativos (toda la categoría C y la mayoría de la categoría B), independientemente de las cifras de linfocitos T CD4⁺ o de la viremia. La terapia también *se recomienda* para niños de 1 año y más, asintomáticos o con pocos síntomas (categoría N, A o B) y con supresión de linfocitos T CD4⁺ en función de la edad (v. Tabla 57F.2). La terapia *debe considerarse* en niños asintomáticos de 1 año y más cuyo ARN de VIH en plasma sea mayor de 100.000 copias/ml. La terapia puede *demorarse* en niños asintomáticos sin inmunosupresión (supresión de linfocitos T CD4⁺; v. Tabla 57F.2) y con un ARN del VIH inferior a 100.000 copias/ml. El tratamiento antirretrovírico en adolescentes (13 años o más) es similar al de los adultos (v. Capítulo 57E).

El TARGA consiste en una combinación de al menos 3 antirretrovíricos. Normalmente se recomienda un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (NNRTI) junto con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (NRTI) dual para el tratamiento inicial de niños infectados por el VIH. La mayoría de regímenes de TARGA pediátricos preferidos incluyen efavirenz (NNRTI) más dos NRTI para niños mayores y nevirapina (NNRTI) más dos NRTI para lactantes o niños pequeños que requie-

ren una formulación líquida. Los regímenes preferidos que contienen un inhibidor de la proteasa generalmente incluyen lopinavir/ritonavir o nelfinavir más dos NRTI. El objetivo de la terapia en niños y adultos infectados por el VIH es similar; es decir, reducir las concentraciones de ARN del VIH por debajo del nivel de detección (preferiblemente con análisis ultrasensibles) y preservar la función inmunitaria tanto tiempo como sea posible.

Los lactantes con una infección por el VIH detectada durante las primeras 6 semanas de vida durante la quimioprofilaxis con zidovudina deben dejar de tomar la zidovudina y ser evaluados para determinar la necesidad de iniciar el TARGA estándar. Puede desarrollarse una resistencia a los antirretrovíricos en niños que han recibido un régimen profiláctico inicial que contiene uno o dos fármacos que han suprimido de forma incompleta la replicación vírica y en niños tratados con múltiples fármacos. Además, puede verse resistencia farmacológica en niños nunca tratados con TARGA y que se han infectado por el VIH a pesar de la profilaxis antirretrovírica materna. Por tanto, se recomienda estudiar la resistencia a los fármacos antirretrovíricos antes de iniciar el tratamiento en todos los niños nunca tratados y antes de hacer un cambio del régimen en niños ya tratados. Las decisiones de cuándo empezar el tratamiento y qué fármaco elegir en niños nunca tratados con antirretrovíricos siguen siendo temas complejos y cualquier posible decisión debe ser tomada por el experto o en consulta con un especialista en infección por el VIH en niños y adolescentes.

La mayoría de informes publicados en la era inicial del TARGA demostraron un mantenimiento relativamente malo de la supresión de la viremia y hasta la mitad de los niños mostraron un rebote vírico al año de tratamiento (Krogstad et al, 2002; Spector et al, 2000). Esto se relacionó con los problemas de seguimiento de formulaciones líquidas de sabor desagradable, cargas víricas muy altas basales y pautas de dosis insuficientes por la farmacocinética menos conocida en lactantes y niños. Con el mayor conocimiento de estos problemas, el tratamiento en los niños ha mejorado en los últimos años después de centrar el énfasis en el apoyo activo del seguimiento, la monitorización de los fármacos y la planificación y formación atenta de los cuidadores antes de empezar la terapia. Otros esfuerzos, incluidos regímenes de TARGA prácticos (menos complejos), la claridad respecto a las tareas relacionadas con la medicación del niño entre los familiares y evitar transferir prematuramente la responsabilidad del tratamiento a un niño, han elevado la tasa de seguimiento hasta el 81% en informes recientes (Martin et al, 2007).

La supervivencia de los niños seropositivos para el VIH tratados con TARGA depende de que se consiga de forma eficaz la supresión de la replicación del virus para permitir la recuperación del sistema inmunitario del paciente. Los niños que empiezan el tratamiento en las fases más avanzadas de la enfermedad, cuando el sistema inmunitario ya está muy afectado, pueden tener más dificultades en recuperar el sistema de defensa, lo que los hace más susceptibles a las infecciones oportunistas, incluso aunque se observe un aumento en la cifra de linfocitos T CD4⁺. Los niños parecen tener más capacidad que los adultos para recuperar la función inmunitaria debido a que el tiempo funciona todavía durante la infancia (Franco et al, 2000; Gibb et al, 2000).

Antes de la introducción del TARGA, hasta un 50% de los niños de los países desarrollados infectados por el VIH sobrevivían hasta los últimos años de la infancia, al contrario de lo que ocurría en África, donde los niños morían en los primeros años de vida. Desde la introducción del TARGA, la muerte o la evolución al sida se han convertido en acontecimientos infrecuentes en los niños seroposi-

vos que viven en los países ricos con suficientes recursos sanitarios (v. Fig. 57F.1). En este momento, no puede predecirse la supervivencia a largo plazo de los niños infectados que están siendo tratados, pero la mayoría seguramente sobrevivirá hasta la edad adulta. Sin embargo, la supervivencia prolongada gracias al TARGA se hace a costa de que los niños tratados vayan acumulando una toxicidad cada vez mayor, lo que se manifiesta por un número creciente de efectos adversos de los antirretrovíricos y otros medicamentos utilizados para tratar las enfermedades y complicaciones producidas por la infección por el VIH. Por tanto, es necesario proceder a un seguimiento continuo y atento de los niños tratados con TARGA.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS

La infección pediátrica por el VIH se puede prevenir si las mujeres embarazadas seropositivas reciben las medidas oportunas para impedir que transmitan la infección al niño. Esto, como es lógico, depende de si se realiza o no de forma habitual la prueba del sida a todas las mujeres embarazadas y de si se dispone de medios para administrar una terapia antirretrovírica. El estudio PACTG 076 realizado en 1994 demostró que el uso de ZDV en monoterapia podía reducir la transmisión materno-fetal del VIH en casi un 70% de los casos, por lo que este tipo de tratamiento se convirtió rápidamente en la terapia de referencia para las mujeres gestantes seropositivas. Después se ha demostrado que el factor más importante para determinar el riesgo que tiene una mujer embarazada de transmitir la infección a su hijo es el volumen de viremia en el plasma, de ahí la importancia de tratar a las mujeres gestantes infectadas con TARGA. En los últimos años, cuando las mujeres gestantes infectadas se han tratado con TARGA durante el embarazo y se ha logrado la completa supresión del virus, se han producido muy pocos casos de transmisión materno-fetal del VIH. Dado que la mayoría de los casos de transmisión madre-hijo del VIH ocurren durante el parto, la cesárea planificada para evitar la exposición del feto a la sangre materna durante el parto vaginal también reduce la tasa de transmisión, con independencia de cuál sea el volumen de viremia de la madre. Las mujeres a quienes se les detectan por primera vez los anticuerpos del VIH durante el embarazo y empiezan a ser tratadas con TARGA, no sólo obtienen un gran beneficio para su propia salud, sino que además reducen de forma significativa el riesgo de transmitir la infección a su hijo. Las mujeres que se encuentran en una fase de la enfermedad en la que todavía no está indicada la terapia con TARGA pueden seguir una pauta corta de tratamiento durante el tercer trimestre y el neonato puede recibir profilaxis posnatal por vía oral de corta duración. Hasta la fecha no se ha informado de ningún efecto teratogénico de la exposición uterina a la terapia antirretrovírica combinada.

El acusado descenso en las infecciones por el VIH y el sida adquirido perinatalmente en países ricos en recursos es un importante logro de la salud pública (v. «Epidemiología y tendencias actuales» en este capítulo y en la Fig. 57F.1). Sin embargo, siguen produciéndose casos de transmisión perinatal en todos los países. Sin ninguna curación actualmente en perspectiva, el control del pequeño número restante de infecciones por el VIH transmitidas prenatalmente en el mundo desarrollado no es insuperable, aunque supone un enorme desafío. Otras medidas pueden ayudar a superar este reto. Primero, debido a que las niñas mayores de 13 años constituyeron un 27% de los casos nuevos de sida en el 2004 en Estados Unidos (un aumento del 7% en 1985; CDC, datos sin publicar, 2006), las mejores estrategias

de prevención primaria del VIH dirigidas a prevenir nuevas infecciones en las adolescentes evitarán más adelante la infección por el VIH perinatal. Segundo, aproximadamente el 25% de las mujeres infectadas por el VIH, quizás más adolescentes y adultas jóvenes, no saben que están infectadas. Por tanto, deberían hacerse pruebas de infección por el VIH de forma habitual *antes* del embarazo a todas las mujeres de edad fértil.

Tercero, la detección universal y sistemática del VIH en todas las embarazadas debería realizarse lo más pronto posible durante el embarazo. Debería ofrecerse una segunda prueba del VIH en el tercer trimestre a las mujeres inicialmente seronegativas y con un mayor riesgo de infección por el VIH durante el embarazo. Cuarto, aproximadamente un 12% de las mujeres infectadas por el VIH que dieron a luz entre 1999 y 2001 en Estados Unidos no recibieron asistencia prenatal (CDC, 2006). Las razones citadas para la carencia de cuidados prenatales incluyen discriminación, incomodidad y molestias. Unos servicios de cuidados prenatales acogedores para todas las mujeres es una estrategia importante para ayudar a prevenir la infección por el VIH adquirida perinatalmente. Quinto, una prueba del VIH rápida en mujeres (y sus recién nacidos) que están de parto y acuden a un centro médico y a las que no se realizaron pruebas de detección de VIH es una última oportunidad para ofrecer la profilaxis antirretrovírica a las madres y a sus hijos expuestos al VIH. Por último, debe aconsejarse a todas las madres infectadas por el VIH que eviten la lactancia y que deben tener acceso a leches maternizadas seguras, económicamente asequibles y adecuadas.

El coste anual de la prevención del VIH transmitido de madre a hijo en Estados Unidos es de 67,6 millones de dólares. Esta inversión evitará 656 infecciones y ahorrará 105,6 millones de dólares en costes sanitarios, un ahorro neto de 38,1 millones de dólares al año (CDC, 2006).

Bibliografía

- Abrams, E. J., Weedon, J., Steketee, R. W., et al. for the New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. 1998, Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants, *J Infect Dis*, vol. 178, pp. 101-118
- Arpadi, S. M. 2000, Growth failure in children with HIV infection, *J AIDS*, vol. 25, suppl 1, pp. S37-S42
- Bekker, V., Scherpbier, H. J., Steingrover, R., et al. 2006, Viral dynamics after starting first-line HAART in HIV-1-infected children, *AIDS*, vol. 20, pp. 517-523
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1998, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents, *MMWR*, vol. 47, pp. 3-82; updated at www.hivatis.org, accessed July 25, 2007
- Centers for Disease Control and Prevention. 2006, HIV/AIDS and women and children. Available at <http://www.cdc.gov/hiv>, accessed July 25, 2007
- Chiappini, E., Galli, L., Tovo, P. A., et al. for the Italian Register for HIV Infection in Children. 2006, Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection, *AIDS*, vol. 20, pp. 207-215
- Comans-Bitter, W. M., de Groot, R., van den Beemd, R., et al. 1997, Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations, *J Pediatr*, vol. 130, pp. 388-393
- Cooper, E. R., Charurat, M., Mofenson, L., et al. 2002, Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission, *J AIDS*, vol. 29, pp. 484-494
- Dickover, R. E., Dillon, M., Leung, K. M., et al. 1998, Early prognostic indicators in primary perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long-term outcome, *J Infect Dis*, vol. 178, pp. 375-387
- Franco, J. M., Leon-Leal, J. A., Leal, M., et al. 2000, CD4+ and CD8+ T lymphocyte regeneration after anti-retroviral therapy in HIV-1-infected children and adult patients, *Clin Exp Immunol*, vol. 119, pp. 493-498
- Gibb, D. M., Newberry, A., Klein, N., et al. for the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. 2000, Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children, *Lancet*, vol. 355, pp. 1331-1332
- Grant, A. M., Jamieson, D. J., Elam-Evans, L. D., et al. 2006, Reasons for testing and clinical and demographic profile of adolescents with non-perinatally acquired HIV infection, *Pediatrics*, vol. 117, pp. e468-e475
- Guay, L. A., Horn, D. L., Kabenger, S. R., et al. 2000, HIV-1 ICD p24 antigen detection in Ugandan infants: use in early diagnosis of infection and as a marker of disease progression, *J Med Virol*, vol. 62, pp. 426-434
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, October 26, 2006, Available at <http://aidsinfo.nih.gov>, accessed July 25, 2007
- Krogstad, P., Lee, S., Johnson, G., et al. 2002, Nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or zidovudine for pretreated children infected with human immunodeficiency virus type 1, *Clin Infect Dis*, vol. 34, pp. 991-1001
- Lyall, E. G. 2002, Preventing the vertical transmission of HIV: options for resource-rich, resource-limited and resource-poor settings, *Trop Doct*, vol. 32, pp. 152-155
- Martin, S., Elliott-DeSorbo, D. K., Wolters, P. L., et al. 2007, Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents, *Pediatr Infect Dis J*, vol. 26, pp. 61-67
- McConnel, M. S., Byers, R. H., Frederick, T., et al. 2005, Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001, *J AIDS*, vol. 38, pp. 488-494
- Nair, R., Robbs, J. V., Naidoo, N. G., & Woolgar, J. 2000, Clinical profile of HIV-related aneurysms, *Eur J Vase Endovasc Surg*, vol. 20, pp. 235-240
- Pearson, D. A., McGrath, N. M., Nozyce, M., et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials 152 Study Team. 2000, Predicting HIV disease progression in children using measures of neuropsychological and neurological functioning, *Pediatrics*, vol. 106, p. E76
- Public Health Service (PHS). 1995, Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women, *MMWR*, vol. 44, RR-7, pp. 1-5
- Rabinstein, A. A. 2003, Stroke in HIV-infected patients: a clinical perspective. *Cerebrovasc Dis*, vol. 15, pp. 37-44
- Resino, S., Resino, R., Maria Bellon, J., et al. 2006, Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis*, vol. 43, pp. 243-252
- Scharko, A. M. 2006, *DSM* psychiatric disorders in the context of pediatric HIV/AIDS, *AIDS Care*, vol. 18, pp. 441-445
- Schwartz, L., & Major, E. O. 2006, Neural progenitors and HIV-1-associated central nervous system disease in adults and children, *Curr HIV Res*, vol. 4, pp. 319-327
- Sharland, M., Gibb, D., & Giaquinto, C. for the Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. 2000, Current evidence for the use of paediatric antiretroviral therapy—a PENTA analysis, *Eur J Pediatr*, vol. 159, pp. 649-656
- Soh, C. H., Oleske, J. M., Brady, M. T., et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group. 2003, Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents, *Lancet*, vol. 362, pp. 2045-2051
- Spector, S. A., Hsia, K., Yong, F. H., et al. 2000, Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to highly active antiretroviral therapy in infected children, *J Infect Dis*, vol. 182, pp. 1769-1773
- United Nations. 2006, www.unaids.org/en/HIV_data/epidemiology, accessed July 25, 2007

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.