



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

**INFECCIONES OPORTUNISTAS EN
NIÑOS INFECTADOS CON VIH/SIDA EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ 1989-2009**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Liliana Piña Sánchez.



**ASESORES DE TESIS:
DRA. NORIS PAVIA RUZ
DRA. CLAUDIA PATRICIA VILLALOBOS**

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

.....A LA VIDA POR PERMITIRME TODO LO REALIZADO

A MI FAMILIA: PORQUE SON TODO PARA MI

A MIS ASESORAS: POR SU PACIENCIA Y AYUDA

INDICE

Página

Introducción.....	5
Objetivo.....	25
Hipótesis.....	26
Justificación.....	26
Material y métodos.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	32
Conclusiones.....	35
Referencias.....	36
Anexos.....	39

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una enfermedad causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se conocen al menos dos especies de lentivirus que pueden producir SIDA en seres humanos, el VIH-1 que es el más frecuente a nivel mundial y el VIH-2 más frecuente en zonas específicas de África con un cuadro clínico menos severo. La variación es una de las características fundamentales del VIH-1, esta variación es consecuencia de la existencia de una maquinaria de replicación muy dada a los errores y de la carencia de mecanismos de reparación. ¹

EPIDEMIOLOGÍA

Los primeros casos de SIDA, se detectaron en 1981 en los *EEUU*, posteriormente en África y Europa Occidental. A partir de esa fecha, la epidemia del VIH-1 se fue extendiendo a todos los continentes, con una tendencia muy marcada en países en desarrollo y grupos menos favorecidos dentro de los países desarrollados. El Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el SIDA, ha desencadenado una epidemia mundial mucho más extensa que la que se predijo hace apenas una década. El ONUSIDA y la OMS estiman que, a finales del año 2008, el número de personas que vivían con el VIH o con SIDA se situaba en más 36 millones¹ (fig. 1). De los cuales 500,000 son menores de 15 años de edad.

Fig 1 Número estimado de adultos y niños viviendo con VIH/SIDA a fines de 2007 (30,3-36,1 millones)



Fuente: ONUSIDA. Reporte epidemiológico a finales de 2008.

MEXICO

El primer caso de SIDA en México fue diagnosticado en 1983. Después de un crecimiento inicial lento, a partir de la segunda mitad de los ochenta, la epidemia registró un crecimiento exponencial; al inicio de los noventa se amortiguó, mostrándose una aparente tendencia hacia la estabilización de 1994 a la fecha, con alrededor de 4, 100 casos nuevos por año. ² Desde el inicio de la epidemia hasta el 31 de marzo 2009, en México se han registrado de manera acumulada 130,969 casos de SIDA (tabla 1). Sin embargo, debido a motivos de retraso en la notificación y el subregistro, se considera que en realidad pueden existir más casos. (CONASIDA 2009) ³.

Tabla 1. Casos acumulados de SIDA por edad y género en México

Grupos de edad	Hombres		Mujeres		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
0-14	1,664	1.5	1,435	6.23	3,099	2.4
15-29	31,314	29.0	7,667	33.2	38,981	29.7
30-44	52,930	49.1	9,631	41.7	62,561	47.8
45 años o más	21,069	19.6	4,216	18.3	25,285	19.3
Se desconoce	897	0.8	146	0.6	1,043	0.8
Total	107,874	100	23,095	100	130,969	100

Fuente:

SS/DGE. Registro Nacional de Casos de SIDA. Datos al 31 de marzo 2009.

Los casos pediátricos ocupan el 2.4% del total reportados en nuestro país siendo la transmisión perinatal en el 92% de los mismos (tabla 2).

Tabla 2. Casos nuevos y acumulados de SIDA pediátricos, por categoría de transmisión y género en México

Categoría de transmisión	Hombres				Mujeres			
	Casos diagnosticados en el año 2009		Casos acumulados 1983-2009		Casos diagnosticados en el año 2009		Casos acumulados 1983-2009	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
Perinatal	5	62.5	984	80.5	3	100	995	92
Transmisión sanguínea	0	0	182	14.9	0	0	56	5.2
Transmisión sexual	3	37.5	56	4.6	0	0	31	2.9
Se desconoce*	0	(0.0)	564.6	(27.1)	1	0	353	(25.1)
Total	8	100	1,664	100	31	100	1,435	100

Fuente: SS/DGE. Registro Nacional de Casos de SIDA. Datos al 31 de marzo del 2009.

Procesó: SS/CENSIDA/DIO/SMI.

Nota: * La categoría "Se desconoce" se excluyó del cálculo de los porcentajes, sin embargo, dicha cifra se muestra entre paréntesis para conocer magnitud. Se considera pediátrico < 15 años,

En México, al igual que en el resto de países del mundo, se ha convertido en un problema de salud pública complejo, con múltiple repercusiones psicológicas, sociales, éticas,

económicas y políticas que rebasan el ámbito de la salud, por lo que es clara la necesidad de la participación de diversos sectores de la sociedad y la coordinación entre instituciones, sectores y países para combatirla.

La tendencia de la propagación del VIH en América Latina es prácticamente la misma que en los países industrializados, en donde se observa que el número de infecciones se está reduciendo o incluso se ha estabilizado, aunque se trata de un panorama que no es uniforme en toda la región. ⁴

De las notificaciones recibidas durante en 2008, el Distrito Federal acumuló aproximadamente un 19%, Oaxaca 13.5%, Chihuahua 11.0%, Sinaloa 10.1%, Puebla 7.4% y Nuevo León 7.1%. El 31.6% restante fue notificado por 20 entidades.

Las entidades con mayor riesgo de infección son: el Distrito Federal con una tasa de 416 casos por cada millón de habitantes, Jalisco con una tasa de 232, Morelos con 218 casos y Yucatán con 164 casos por millón de habitantes. Sin embargo, el 56.8% de la epidemia (5,885 casos) se concentra solamente en tres entidades, Distrito Federal, México y Jalisco. ⁵ TABLA 3

México ocupa el 13º lugar en cuanto al número total de casos notificados mundialmente y el tercer lugar en el continente americano; sin embargo tiene la posición 69º respecto a la tasa de incidencia acumulada en el ámbito mundial, el 29º lugar en Latinoamérica y el Caribe, y el 11º lugar para toda América. ⁵

Tabla 3 CASOS ACUMULADOS DE VIH/SIDA POR ENTIDAD FEDERATIVA

Entidad Federativa	Casos Acumulados	Incidencia Acumulada	%
Baja California	6,143	179.9	4.7

Coahuila	1,5725	7.5	1.2
Chiapas	3,917	86.4	3.5
Chihuahua	3,052	86	2.7
Distrito Federal	22,126	242.7	16.9
Guanajuato	2,677	52.1	2.4
Guerrero	5,230	149.7	4.0
Jalisco	10,437	148.3	8.0
México	14,453	93.4	11.0
Veracruz	11,871	54.3	9.1
Puebla	6,253	108.4	4.8
Nacional *	130,969	122.4	100

Fuente: SS/DGE registro nacional de casos de SIDA datos al 31 marzo 2009

En los países desarrollados, el acceso a tratamiento antirretroviral ha convertido la infección con el VIH en niños en una enfermedad crónica asociada con una duración de vida prolongada y una buena calidad de vida.

Sin embargo, sin tratamiento alrededor de un tercio de los niños y niñas que adquieren el VIH de sus madres mueren en su primer año de vida, y el 50% mueren antes de cumplir el segundo año. Como muchos niños y niñas de América Latina y el Caribe aún carecen de acceso a terapia antirretroviral, en 2008 murieron 4.300 (3.200 - 5.500) niños menores de quince años a causa de enfermedades asociadas con el SIDA.(ONUSIDA)⁶

MECANISMOS DE INFECCION

De acuerdo al mecanismo de adquisición del VIH existen principalmente 2 grupos etarios afectados : recién nacidos y adolescentes. Los recién nacidos adquieren la infección por transmisión vertical y los adolescentes por vía sexual o sanguínea.⁷

La tasa de transmisión vertical del VIH sin realizar ninguna intervención es de alrededor de 25 % a 45 % en países en vías de desarrollo (esta última cifra incluye la lactancia).⁸

Según reportes en la literatura con el uso de antirretrovirales (durante embarazo, el parto y al recién nacido), la cesárea electiva (en caso de carga viral mayor de 1000 copias/mm³ en el último mes de embarazo) y suspendiendo la lactancia, la tasa de transmisión vertical se reduce a menos de 2 %.⁹

La mayor parte de los casos de transmisión vertical del VIH (alrededor del 65%) se produce durante el trabajo de parto o en el parto, y 35 % por vía transplacentaria especialmente durante el último trimestre. La transmisión vertical del VIH está asociada a múltiples factores: ¹⁰

- Virales: genotipo viral
- Maternos: estado clínico materno (presencia de otras ITS o co-infecciones, estado nutricional, uso o no de antirretrovirales, nivel de carga viral materna, estado inmunológico de la madre).
- Obstétricos: ruptura prolongada de membranas, vía de parto, hemorragias intra parto
- Conductas de riesgo materno; sexo no protegido, uso de sustancias psicoactivas por vía parenteral u oral
- Del recién nacido: bajo peso al nacer, prematuridad
- Lactancia materna

Se considera :

1. NIÑO INFECTADO

A) NIÑO < DE 18 MESES DE EDAD:

Dos determinaciones separadas (excluyendo sangre de cordón) con resultado positivo de PCR para VIH, cultivo o antígeno p24-D

B) NIÑO DE 18 MESES O MÁS: Que tiene anticuerpos detectados por 2 pruebas de ELISA positivos y por una prueba confirmatoria (Western Blot o Inmunofluorescencia) o, cumple con los criterios del punto A.

2. NIÑO EXPUESTO EN FORMA PERINATAL

Niño que no cumple los criterios anteriores, pero tiene anticuerpos para HIV por ELISA y Western Blot y es < de 18 meses de edad en el momento de la prueba o no se conoce su serología, pero es hijo de madre HIV positiva.

3. NIÑO NO INFECTADO

Niño nacido de madre HIV positiva que presenta :

A) 2 exámenes separados de PCR con resultados negativos (la segunda muestra realizada después de los 4 meses de edad) y con ELISA no reactivo después de los 15 meses.

B) serología HIV negativa en 2 ó más pruebas de ELISA efectuados entre los 6 y 18 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 1 mes entre ambos, o con una prueba de ELISA negativo después de los 18 meses de edad

Y: sin otra evidencia de laboratorio de infección (prueba de detección viral negativos)

Y: no cumple con los criterios clínicos para la definición de SIDA.

TRANSMISIÓN DEL VIH EN HEMOFÍLICOS, TRANSFUSIÓN Y DERIVADOS

En 1982 se describió el primer caso de SIDA adquirido a partir de la transfusión de sangre contaminada en un hemofílico.¹¹ Este grupo representa el 1% de los casos de SIDA en los Estados Unidos y más o menos el 3% de los casos en Europa. Entre los factores de riesgo asociados con este grupo destacan el empleo de factores de coagulación elaborados antes de la detección sistemática del VIH o la distribución sin desactivar el virus, o la gravedad del trastorno de la coagulación que implica la necesidad de un mayor número de transfusiones. En algunos estudios retrospectivos se ha demostrado que la seroconversión ocurre en el 90% de los receptores de sangre infectada. Con la finalidad de minimizar la posibilidad de reclutar donantes en el periodo de ventana, han ensayado varias estrategias. Unas en relación con las mejoras en las pruebas de detección de marcadores serológicos y otras la mejor selección de los donantes. La investigación de antigenemia de modo rutinario en algunos estudios europeos y americanos ha concluido que no aporta ninguna ventaja adicional a la investigación aislada de anticuerpos.

Esto se explica por la muy infrecuente posibilidad de identificar períodos de ventana en individuos de colectivos de bajo de riesgo de infección, como son los donantes y, por otro lado, por la escasa sensibilidad de las pruebas de detección de antigenemia. Desde 1993, de forma obligatoria se utilizan pruebas mixtas de VIH-1 y de VIH-2 en el análisis de las donaciones de sangre. ¹²

VIA SEXUAL

La vía sexual es el principal modo de transmisión de la infección por VIH en todo el mundo, la OMS estima que el 75% de los casos se efectúa por esta vía. En niños representa el 10% de mecanismo. Según estadísticas se estima que a los 10 años de edad inicia formalmente la educación sexual.

A los 15 o 16 años en promedio se practica la primera relación sexual, a los 23 años ocurre la infección; se diagnostica hacia los 33 años (que es el periodo de incubación del virus) y finalmente, la sobrevida es de 2 a 4 años, con lo que los individuos infectados fallecen a los 35 a 37 años de edad en promedio.

Todas las formas de contacto sexual tienen riesgo de transmisión, aunque la eficacia varía de manera considerable dependiendo del tipo de contacto, la prevalencia de la infección por VIH en la población, el tipo de contacto sexual, la eficacia para transmitir el virus por parte del receptora y las propiedades biológicas del virus. Sin embargo, la práctica con más riesgo de transmisión es el contacto anal pasivo sin protección, debido a la lesión de la mucosa anal, lo cual constituye la vía de entrada del virus. ¹²

FORMAS CLINICAS DE PRESENTACION

El virus del VIH produce compromiso multisistémico con una gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden estar relacionadas directamente con la infección por el VIH, o bien con las enfermedades oportunistas que aparecen en relación con el descenso progresivo de los linfocitos CD4+. Las manifestaciones clínicas de los niños con infección perinatal se clasifican de acuerdo a su evolución en ¹³:

- **Progresores rápidos** (15 - 20%), los síntomas suelen ser precoces y severos iniciándose antes del año de edad con retraso pondoestatural, encefalopatía, infecciones severas, neumonitis por *Pneumocystis jirovecii*, candidiasis oral persistente.
- **Progresores lentos** (70-80%), pueden permanecer asintomáticos o con síntomas leves por un periodo prolongado de la vida posteriormente suelen presentar infecciones respiratorias recurrentes, parotiditis, neumonitis intersticial linfoidea o herpes zoster entre otras

Aproximadamente el 5% de los niños infectados por vía perinatal permanecen asintomáticos sin alteración del sistema inmune, con valores de carga viral bajos por un período de 12 a 15 años; a este grupo se los define como asintomáticos o progresores a largo plazo.¹

La sospecha del diagnóstico, en pacientes con serología materna desconocida, debe iniciarse con la incorporación en el interrogatorio de la investigación de los antecedentes de riesgo en los padres.

CLASIFICACIÓN DE INFECCIÓN VIH EN NIÑOS

La clasificación de la infección VIH se basa en parámetros clínicos e inmunológicos propuestos por los Centros de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) en 1994.¹⁴

Categorías clínicas:

Categoría N. Niños que no presentan signos ni síntomas relacionados con la infección por VIH o que tienen solo una condición de la categoría A.

Categoría A. Síntomas leves: Niños con dos o más de las siguientes condiciones pero sin ninguna de las condiciones de las categorías B y C.

- linfadenopatía (mayor de 0,5 cm en más de dos sitios o en un sitio pero bilateral)
- hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis
- infección respiratoria alta recurrente o persistente, sinusitis u otitis media

Categoría B. Síntomas moderados: Niños con síntomas no incluidos en las categorías A y C atribuibles al VIH:

- anemia (Hb menor de 8 g/dl), neutropenia (leucocitos menor de 1000/mm³) o plaquetopenia (plaquetas menor de 100.000 mm³) que persisten por más de 30 días.

- meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único)

- candidiasis orofaríngea de más de 2 meses de duración en niños mayores de 6 meses

- cardiomiopatía

- infección por citomegalovirus con inicio antes del mes de edad

- diarrea crónica o recurrente

- hepatitis

estomatitis por herpes simple recurrente (más de dos episodios en un año)

- bronquitis, neumonitis, esofagitis por virus de herpes simple (VHS) en un niño menor de un mes

- herpes zoster que involucra más de un dermatoma o es recurrente

- neumonitis intersticial linfocitaria (NIL)

- leimiosarcoma

- nefropatía

- nocardiosis

- fiebre de más de un mes de duración

- toxoplasmosis con inicio antes del mes de edad

- varicela diseminada

Categoría C. Síntomas severos

- Infecciones bacterianas severas múltiples o recurrentes

- candidiasis esofágica o pulmonar

- criptococosis extrapulmonar

- criptosporidiasis o isosporiasis con diarrea de más de un mes de duración

- infección por citomegalovirus (CMV) en mayores de un mes (en otros sitios diferentes de hígado, bazo o ganglios linfáticos)

- encefalopatía por más de dos meses sin otra causa justificable, con síntomas progresivos

- infección por virus del herpes simple con úlceras mucocutáneas de más de un mes de duración o compromiso bronquial pulmonar o esofágico en mayores de un mes de edad.
- histoplasmosis diseminada (fuera del pulmón y ganglios hiliares y cervicales)
- Sarcoma de Kaposi
- linfoma de Burkitt o inmunoblástico o de células grandes o de células B o de celularidad desconocida
- Tb diseminada o extrapulmonar
- infección diseminada por Mycobactium avium complex o M. kansasii
- neumonía por Pneumocystis Jirovecii
- leucoencefalopatía multifocal progresiva

Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos CD4 y sus porcentajes, CDC

Categoría inmune	Menor 12 meses Cél/ml y %	1-5 años Cél/ml y %	6-12 años Cél/ml y %
sin inmunosupresión	≥25% ≥1500 ml	≥1000 ≥25	≥500 ≥25%
supresión moderada	750-1499 15 a 24%	500 a 999 15 a 24%	200 a 499 15 a 24%
suspensión severa	< 750 < 15%	<500 < 15%	< 200 <15%

CLASIFICACION PEDIATRICA DEL VIH QUE INCORPORA LAS CATEGORIAS CLINICAS E INMUNOLOGICAS

Categoría inmunológica	N Sin síntomas	A Síntomas leves	B Síntomas moderados	C Síntomas graves
1. sin evidencia de supresión	N1	A1	B1	C1
2 .supresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. supresión severa	N3	A2	B3	C3

De acuerdo a la clasificación será el pronóstico del paciente, por ejemplo C3 son los que cursan con un peor pronóstico, significa que están con inmunosupresión severa y enfermedad avanzada.

TRATAMIENTO

El tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) habitualmente se basa en la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales, empleando inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos (ITRAN) asociados a un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido de (ITRAN) o a un Inhibidor de Proteasa (IP).¹⁵ La dosificación de cada medicamento así como efectos adversos y presentación se muestran en el ANEXO 1.

En 1987, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba la zidovudina, la primera droga antirretrovírica para el tratamiento de la infección por el VIH, un análogo de los nucleósidos, que podía actuar como inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y que por lo tanto tenía la capacidad de inhibir la replicación del VIH *in vitro*. En 1988 se publican los primeros resultados de profilaxis primaria para la neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* en personas con infección por VIH.¹⁶

En 1991 se inicia el uso de tratamientos combinados de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, como en el estudio ACTG 175 llevado a cabo por el grupo estadounidense de estudios clínicos sobre SIDA (AIDS Clinical Trial Group) y el estudio Delta en Europa en donde demuestran que el tratamiento combinado (biterapia) de inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos es mejor que la monoterapia.

- En 1995, son introducidos los inhibidores de proteasa y son utilizados de forma sistemática en combinación con otros antirretrovíricos, con resultados claramente superiores a los usados anteriormente en monoterapia o biterapia, como lo demuestra el resultado de algunos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en particular el AIDS Clinical Trial Group (ACTG) protocolo 320264 (TARAA).

Desde la introducción de la terapia triple de combinación (2 ITRAN + 1 IP) numerosos informes han avalado el descenso de la mortalidad asociada a la

infección VIH, el descenso de los ingresos hospitalarios, la mejora de la supervivencia y de la calidad de vida así como una disminución de la presentación de infecciones oportunistas (IO) muchas de las cuales se incluyen entre las situaciones clínicas diagnósticas de SIDA.

En este orden de conocimientos se piensa actualmente que la recuperación completa del sistema inmunitario gracias a la terapia antirretroviral combinada puede no ser posible como regla general, dependiendo del grado de daño anterior; pero si podría ser suficiente para proteger contra la mayoría de las Infecciones Oportunistas.

En la adolescencia la dosis de antirretrovirales se determina por el desarrollo puberal. En los niños en estadio I y II de Tanner se siguen los esquemas terapéuticos pediátricos; en los estadios IV y V las recomendaciones usadas son las de los pacientes adultos y en el estadio III de Tanner, depende del criterio del médico tratante, pudiendo seguirse cualquiera de las 2 recomendaciones. En general las dosis usadas de antirretrovirales en pediatría son relativamente más elevadas que las usadas en adultos, salvo en los neonatos.¹⁶

De los Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa análogos a nucleosidos (ITRAN): Todos salvo el ddC (aprobado para mayores de 13 años) están aprobados para su uso en pediatría y es el grupo de fármacos con el que se tiene más experiencia en esta franja etaria. Muchos de ellos se encuentran en presentación jarabe bien aceptados por los niños. Los Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos no nucleósidos (ITRAN). Se encuentran disponibles la nevirapina y el efavirenz. La nevirapina está disponible en forma de solución y comprimidos.¹⁷

En niños se administran dosis de nevirapina y efavirenz relativamente más elevada que en adultos, pero está en estudio la dosis de efavirenz para los 3 primeros años de vida.

Inhibidores de proteasa son un grupo de fármacos mal adaptados para su uso en pediatría. Si bien existen algunos de ellos en forma de solución, no son bien

aceptados por los niños, lo que dificulta la adherencia. El IP más usado en niños es: la asociación de lopinavir con dosis bajas de ritonavir (lopinavir/r).

Existe un escaso rango terapéutico en la mayoría de los IP. Para obtener la máxima supresión de la replicación viral es necesario mantener niveles adecuados de IP en el valle. Los estudios de multiterapia con IP en niños han mostrado una tasa no despreciable de “falla virológica”. Solo 1 niño de cada 2 tiene a los 6 meses de tratado una carga viral inferior a 10.000 copias/ml). Esto puede deberse a la dificultad en cumplir con el tratamiento o a una menor biodisponibilidad de los IP. Las consecuencias de la persistencia de la replicación viral bajo tratamiento con IP no han sido aun suficientemente valoradas.¹⁸

INFECCIONES OPORTUNISTAS

Generalidades

En la infección por el VIH-1 se distinguen tres períodos: 1) primoinfección, caracterizado por altos niveles de viremia, durante el cual el virus se disemina extensamente por los órganos linfoides; dura de dos a cuatro semanas, está acompañada a menudo de síntomas inespecíficos, similares a los de otras infecciones virales agudas, y su resolución coincide con la detección de respuesta inmunológica celular contra el VIH; 2) infección crónica asintomática, de unos diez años en promedio de evolución, caracterizada por niveles de células CD4+ relativamente estables aunque con tendencia a descender progresivamente; la viremia desciende de forma considerable respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose activamente, sobre todo en el tejido linfoide, a pesar de la presencia de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CTL) contra el VIH-1; 3) infección avanzada o SIDA, aumento en los niveles de replicación viral, descenso de la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti-VIH, destrucción de la arquitectura linfática, síntomas constitucionales y desarrollo de infecciones oportunistas.¹⁹

Las infecciones oportunistas más frecuentes según datos del CDC se muestran en la tabla 2.

TABLA 2**Microorganismos más frecuentes en las infecciones en pacientes con VIH, CDC 2008 E.U.A.**

<i>INFECCION</i>	<i>PREVALENCIA</i>
Candidiasis	50- 85%
Neumonía <i>P. jirovecii</i>	16 % *
Criptosporidiosis	3 - 3.6 %
Aspergilosis	1.5- 3 %
Herpes (Simple, VZV, 6, 7 y 8)	1-3 %
Citomegalovirus	1.5 %
Tuberculosis	1.1%
Virus del papiloma	1 %
Hepatitis B y C	0.51%
Toxoplasmosis	0.2%
Criptococosis	< 0.1%

Epidemiología de Infecciones oportunistas

Hasta hace algunos años, la probabilidad de supervivencia a los 3 años del diagnóstico de SIDA sin tratamiento no era superior al 15-30 % y por debajo de los 200 CD4+ a los 3 años, el 20 % puede persistir relativamente asintomático, por debajo de los 50 CD4+, la mediana de supervivencia puede ser de 1,3 años. Cuando un paciente cumple criterios de SIDA, el episodio inicial, la edad, la vía de transmisión de la infección y la cifra de linfocitos CD4+ tienen valor pronóstico. La cifra de linfocitos CD4+ tiene menor valor predictivo, probablemente porque los cambios se producen con retraso con respecto a los de la viremia.

Viremias por debajo de 3,000 - 10,000 copias/ml de plasma indican un buen pronóstico, mientras que cifras por encima de 30,000 - 100,000 predicen una evolución considerablemente más rápida. Las enfermedades definitorias de SIDA al parecer tienen influencia en la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH, por ejemplo en Australia en 1987 se estimaba una supervivencia media de 10,4 meses, no obstante esta variaba dependiendo de algunos factores como la edad al diagnóstico, vía de transmisión y la enfermedad definitoria de SIDA inicial;

Después de la introducción del tratamiento con zidovudina en 1987 la supervivencia mejoró de 8,8 meses a 2,7 años en una cohorte Australiana.

Las infecciones oportunistas graves, son frecuentes en niños infectados por el VIH. El riesgo de desarrollar una infección oportunista está estrechamente relacionada con la cuenta de linfocitos CD4+.

En 1994 en los EEUU, casi el 80% de los pacientes VIH morían a causa de infecciones oportunistas, por falta de tratamientos eficaces y por fallo terapéutico en varios grupos por el incremento en las resistencias.

Últimamente se ha reportado una disminución en la incidencia de enfermedades oportunistas (infecciones y neoplasias) asociadas al VIH-1, así como en la mortalidad, atribuyéndolo al uso de terapia antirretroviral combinada con regímenes que incluyen inhibidores de proteasas (IP), estas combinaciones se conocen como tratamiento antirretrovírico de gran actividad o HAART por sus siglas en ingles (Highly Active Antiretroviral Therapy).¹⁸

Cuando se analizan los datos de pacientes VIH-1 con quimioprofilaxis constante contra infecciones oportunistas, mientras los tratamientos ARV se cambian en el tiempo, se observa que la mortalidad disminuyó de 29,4 (por 100 /años) en 1995 a 8,8 (por 100 /años) en el segundo cuatrimestre de 1997, independientemente de la edad, del sexo, de la raza y los factores de riesgo de transmisión del VIH-1. Las tres infecciones oportunistas más comunes en este grupo fueron: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, enfermedad de *Mycobacterium avium* complex y retinitis por Citomegalovirus. La incidencia disminuyó de 21,9 en 1994 a 3,7 (por 100 personas/año) de 1997.²⁰

Cuando se comparan la mortalidad y diagnóstico de infecciones oportunistas en pacientes con TARAA y sin TARAA se encuentran los siguientes resultados:

La combinación de TARV incluyendo inhibidores de proteasa ha disminuido la mortalidad en los pacientes europeos infectados por el VIH-1 (EuroSIDA). Cuando

se compara la mortalidad (por 100 niños/año) dependiendo del tipo de tratamiento, se observa una diferencia significativa entre los grupos: sin tratamiento, terapia doble y terapia triple.

La supervivencia en México hasta febrero de 1988 era de 2 años, la que mejoró considerablemente para 1990 después de la introducción del tratamiento de la zidovudina en 1987, teniendo para este tiempo una probabilidad de supervivencia acumulada de 50,6% después de 2 años.²¹

Las infecciones oportunistas son la principal causa de enfermedades graves y de muerte entre las personas con infección avanzada por el VIH-1. Así mismo reducen de forma importante la calidad de vida y la duración de ésta. Teniendo además un gran impacto en los costos de los cuidados médicos. El 85% de las infecciones oportunistas definitorias de SIDA ocurren en pacientes con una supresión inmune caracterizada por una cuenta de linfocitos CD4+ menor de 200 células/ μ L. Las infecciones oportunistas reportadas en nuestro medio, pueden ser: *Pneumocystis jirovecii*, sarcoma de Kaposi, candidiasis esofágica, toxoplasmosis, infecciones por micobacterias, criptococosis, infecciones por citomegalovirus, linfomas no Hodgkin, encefalopatía por VIH-1, herpes simple, criptosporidiasis.

En nuestro medio, antes de 1990, la zidovudina se aplicaba en pacientes que se les diagnosticaba SIDA y después de esta fecha, cuando el paciente tenía una cifra de células CD4+ menor de 500. La profilaxis primaria frente a *Pneumocystis jirovecii* se inició a partir de 1990. Las infecciones oportunistas que se observan generalmente en pacientes con más de 200 células T CD4+ son la tuberculosis, la candidiasis oral y esofágica y la enteritis por *I. belli*; Las infecciones oportunistas que se desarrollan con CD4+ en niveles de inmunosupresión moderada a grave pueden ser además de las anteriores, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la toxoplasmosis, leishmaniasis visceral, micosis localizada (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), la infección por *M. Kansasii* y la enteritis por *Cryptosporidium*.

Las infecciones oportunistas que se observan en pacientes con mayor grado de inmunosupresión, pueden ser, criptococosis sistémica, infecciones por CMV, la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y las infecciones por *Microsporidium*.²²

Al examinar la tendencia de la incidencia de las trece enfermedades oportunistas definitorias de SIDA más frecuentes en un grupo de pacientes infectados por el VIH en los EEUU, de 1991 a 1996, reportan en orden de frecuencia:

MAC diseminada (20,3%), PCP (17,8%), Retinitis por CMV (14,6%), SK (11,2%), enfermedad por CMV (9,3%), candidiasis (9,1%), neumonía recurrente (3,4%), criptococosis (3,2%), toxoplasmosis (2,9%), criptosporidiasis (2,8%), tuberculosis (1,9%), herpes simple crónico (1,4%) e histoplasmosis (0,7%).²³

La forma de presentación más frecuente de SIDA en nuestro país es por alguna infección oportunista, en el 65% de los casos en general. Observándose una disminución en la frecuencia de algunas, muy probablemente debido al inicio de profilaxis primaria de forma sistemática. Las infecciones oportunistas definitorias de SIDA más relevantes en México son tuberculosis extrapulmonar (17%), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (26%), candidiasis (35%), criptococosis (3%), criptosporidiasis (11%), infección por Citomegalovirus (CMV) (1%).²⁴

PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA PARA LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

La profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas es una de las estrategias más importantes en el manejo de los pacientes infectados por el VIH y se ha usado de forma sistemática en los últimos años en pacientes severamente inmunodeprimidos según las recomendaciones vigentes.

La aparición de TARAA ha permitido mejorar parcialmente la inmunodepresión de muchos de estos pacientes, y reducir de forma importante la incidencia de las infecciones oportunistas. Recientemente, algunos autores han sugerido que ciertas

pautas de profilaxis primaria y secundaria podrían suspenderse en pacientes que previamente consigan una recuperación parcial del recuento de linfocitos CD4+ por encima de los niveles de “riesgo”; con el conocimiento actual de que la inhibición de la replicación viral por el TARAA evita el deterioro del sistema inmunitario en los pacientes infectados por el VIH y que los pacientes con enfermedad avanzada logra, a partir de tres a seis meses, un aumento paulatino de los linfocitos T *naïve* y de memoria con capacidad de proliferar *in vitro* y de generar citocinas en respuesta a patógenos oportunistas, así como una recuperación de la respuesta de la inmunidad celular a antígenos y una normalización progresiva de la respuesta inmune inespecífica. Actualmente sin duda el TARAA es la mejor estrategia para prevenir las infecciones oportunistas en estos enfermos, lo que no equivale a decir que se deba olvidar la profilaxis, ya que en la práctica clínica diaria siguen siendo necesarias en pacientes inmunodeprimidos hasta que el TARAA logra sus efectos, por ejemplo, en los que no lo aceptan, los que no pueden tomarlo, en los que éste ha fracasado, y en el pequeño grupo de pacientes incapaces de recuperar cifras adecuadas de linfocitos CD4+ a pesar de una buena inhibición de la replicación vírica.²⁵

PROFILAXIS PRIMARIA PARA NEUMONÍA *Pneumocystis jirovecii*

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una de las enfermedades oportunistas más frecuentes y potencialmente grave en los niños infectados VIH.²⁶ Puede manifestarse en los primeros meses de vida, antes de completar la evaluación diagnóstica e incluso con recuento de linfocitos CD4 normales. Se manifiesta clínicamente como insuficiencia respiratoria aguda. Está indicada la profilaxis primaria de dicha infección en todo niño VIH expuesto desde las 6 semanas de vida hasta tener los elementos clínicos y paraclínicos que descartan la infección VIH o hasta que cumpla el primer año de vida. En nuestro país la profilaxis se realiza con Trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX) 150/750mg/m²/día, fraccionado cada 12 horas y administrado tres veces por semana, en días consecutivos o alternos.²⁷

La profilaxis primaria se discontinuará una vez que razonablemente sea descartada la infección por VIH. En caso de confirmar la infección VIH se continuará la profilaxis primaria para *P. jiroveci* hasta el año de vida. En los mayores de un año infectado VIH se realizará la profilaxis primaria de la neumonía a *P. jirovecii* si el recuento de linfocitos CD4 es menor al 15% (menos de 500 células/mm³ en los niños de 2 a 5 años, y menos de 200 células/mm³ en mayores de 5 años). Considerando la suspensión de la misma en cuanto haya recuperación inmunológica.²⁷

Profilaxis de las infecciones causadas por virus

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Antes de la introducción de TARAA desarrollaban enfermedad por citomegalovirus aproximadamente el 45% de los pacientes coinfectados por VIH-1 y CMV, y cerca del 22% de aquellos con CD4+ < 100/μL desarrollaban retinitis por CMV en el plazo de dos años. La retinitis era un problema grave e incapacitante cuyas frecuentes recaídas y complicaciones podían llegar a ocasionar pérdida de la visión.

La TARAA ha reducido drásticamente la incidencia de esta enfermedad y modificado de forma espectacular su historia natural con prolongación de la supervivencia y disminución de las recaídas y complicaciones. Un efecto adverso que hay que tener presente en los pacientes con retinitis por CMV que inician TARAA es la vitritis por recuperación inmune que en ocasiones produce una pérdida importante de la visión.

Medidas para prevenir la exposición al patógeno

Los pacientes con serología negativa a CMV no deben recibir transfusiones de hemoderivados procedentes de pacientes con serología positiva a CMV.

Profilaxis primaria CMV: Se han publicado dos ensayos clínicos prospectivos, aleatorios, doble ciego y controlados con placebo de profilaxis primaria con

ganciclovir oral en pacientes coinfectados con VIH y CMV. En el primero, con más de 700 pacientes con recuento de CD4+ $\leq 50/\mu\text{L}$ o $< 100/\mu\text{L}$ y antecedente de infección indicativa de SIDA, la incidencia acumulada de enfermedad visceral por CMV a los 12 meses fue del 14% en el grupo de ganciclovir y 26% en el grupo placebo y la incidencia acumulada de retinitis por CMV fue del 12% y 24%, respectivamente (RR 0,49, $p < 0,001$); no se detectaron diferencias en mortalidad.

El segundo, con más de 900 pacientes, difería del anterior en dos puntos importantes. En primer lugar el criterio de inclusión en el estudio respecto a la cifra basal de linfocitos CD4+ que era $\leq 100/\mu\text{L}$. En segundo lugar, cuando el estudio estaba en marcha, y tras conocerse los resultados del estudio anterior, se aceptó que todos los pacientes tuvieran acceso a ganciclovir oral. No se encontraron diferencias con respecto a incidencia de enfermedad por CMV y mortalidad hasta la fecha de modificación del estudio ni hasta el final del mismo. Sin embargo, se detectaron más efectos adversos, sobre todo neutropenia, en el grupo de ganciclovir que en el grupo de placebo.

La profilaxis primaria con ganciclovir oral para la enfermedad por CMV no se recomienda debido a los resultados contradictorios respecto a su eficacia, el nulo impacto en la supervivencia, la posibilidad del desarrollo de resistencias, la toxicidad del fármaco y su coste. La mejor estrategia preventiva es la administración de TARAA para restaurar el sistema inmunitario.

Hay que tener presente que en los pacientes que inician TARAA con CD4+ $< 50/\mu\text{L}$ existe un período de riesgo de 3 a 4 meses durante los cuales pueden sufrir retinitis por CMV (y otras infecciones oportunistas) incluso con cifras de CD4+ $>100/\mu\text{L}$. En estos casos es aconsejable realizar estudios de antigenemia o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de CMV dado que la probabilidad de desarrollar retinitis por CMV es del 38% para los pacientes con una prueba positiva frente al 2% para los pacientes con una prueba negativa ($p < 0,001$)³²¹. Los pacientes con una prueba positiva deben ser revisados oftalmológicamente con frecuencia bisemanal o mensual durante los tres primeros meses para

detectar precozmente la enfermedad; en estos casos posiblemente haya que iniciar precozmente tratamiento anti-CMV aunque no se han publicado estudios que sustenten su eficacia.

Profilaxis secundaria del CMV

La estrategia terapéutica de la retinitis por CMV está bien delineada desde hace años; consta de una fase de inducción que pretende controlar la infección seguida de una fase de mantenimiento para evitar o retrasar las recaídas. Para esta segunda indicación disponemos de fármacos que se pueden administrar por vía intravenosa como ganciclovir, foscarnet y cidofovir; fármacos que nunca han sido comparados entre sí y que tienen un perfil toxicológico diferente.

Por vía oral se dispone únicamente de ganciclovir pero su mala biodisponibilidad le resta eficacia con respecto al ganciclovir por vía intravenosa y obliga a los pacientes a tomar un gran número de comprimidos. El ganciclovir oral es una buena opción, combinada o no con implante de ganciclovir, en pacientes cumplidores, que no tienen afectación de la zona I de la retina y en los que se espera una recuperación inmunitaria por la TARAA.

En nuestro país, la información relacionada a infecciones por oportunistas en pacientes pediátricos infectados con VIH/SIDA es muy limitada siendo de importancia para el manejo y decisiones de profilaxis

OBJETIVO

Describir la frecuencia de infecciones oportunistas en una cohorte de niños infectados con VIH/SIDA así como su asociación con inmunosupresión y tratamiento antirretroviral recibido.

HIPOTESIS

La presentación de infecciones oportunistas se relaciona con la ausencia o uso inadecuado de TARAA y una mayor inmunosupresión en los pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La evolución de la epidemia del SIDA muestra la transformación de una enfermedad inicialmente de alta mortalidad, a un curso actual con tendencia a la cronicidad. Las infecciones oportunistas son la principal causa de muerte y hospitalización en niños con VIH/SIDA. El uso de tratamiento antirretroviral altamente activo, así como profilaxis para infecciones oportunistas, ha modificado la historia natural de la enfermedad con la mejoría de la evolución clínica de los pacientes y la disminución en el número de infecciones oportunistas y de hospitalizaciones, con el decremento de infecciones nosocomiales. Debido a esto y a otros factores, se espera que ahora un porcentaje alto de niños con infección tenga una supervivencia más alta, con mejoría en su calidad de vida y con disminución de procesos infecciosos.

MATERIAL Y METODOS

Se obtuvo la información de una cohorte de niños y adolescentes infectados con VIH/SIDA que recibieron atención médica en la Clínica con inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los años 1989-2009.

Se recabaron datos del expediente clínico de cada uno de los pacientes basándose en la base de datos del CLINDI y del archivo del Hospital Infantil de México. Se incluyeron solo los expedientes que contenían la mayoría de la información necesaria para el estudio.

Se obtuvieron de la historia clínica: edad, género, fecha de nacimiento, lugar de residencia, fecha de diagnóstico de VIH, mecanismo de transmisión del VIH, clasificación al ingreso (clínica e inmunológica) del VIH/SIDA, CD4+ y carga viral-VIH al diagnóstico de la infección oportunista, así como el esquema de tratamiento antirretroviral recibido (ARV).

Se analizaron los eventos infecciosos por gérmenes oportunistas, el uso de profilaxis y la fecha de defunción. Además se realizó la tasa de incidencia (número de eventos / 100 pacientes / año) de los eventos oportunistas, comparando 2 grupos (sin tratamiento ARV y posterior al TARAA).

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

Se revisaron en el archivo clínico del HIMFG, los expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA de 1989 a mayo 2009.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA

Criterios de exclusión:

Pacientes con Expedientes incompletos

RESULTADOS

Se revisaron 300 expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, las características sociodemográficas de la población se muestran en la tabla 3, como se puede observar el promedio de edad era de 8.2 años, la mayoría tenían su residencia en el D.F. o Estado de México y la transmisión del VIH era predominantemente perinatal.

TABLA 3. Características sociodemográficas de una cohorte de pacientes con VIH/SIDA manejados en el CLINDI 1989-2009 (n=300)

<i>VARIABLE</i>	<i>RESULTADO</i>
Edad:	8.2 años (4m-18a)
Género:	Masculino: 48% Femenino: 52%
Lugar de residencia:	-DF 42% -Edo de Méx. 33% -Otro 25%
Transmisión :	-Vertical 93% -Sexual 1% -Transfusión 4% -Desconocido 2%

Las características relacionadas con la infección de VIH /SIDA, en la población de estudio se muestran en la tabla 4. La mayoría de los pacientes estaba a su ingreso a la Institución con enfermedad avanzada e inmunosupresión severa.

Como se puede observar el tamaño de la muestra varía de acuerdo a la variable estudiado dado que en algunos pacientes no estaban disponibles las pruebas a realizar. Es importante mencionar que la carga viral se clasifico a < 400 copias/ml aunque actualmente es menor a 50 copias/ml por que en una etapa de tiempo de inclusión de los pacientes la carga viral mínima detectable era de < 400 copias/mL

TABLA 4 Características relacionadas con VIH/SIDA en una cohorte de pacientes manejados en el CLINDI 1989 - 2009

VARIABLE	RESULTADO
Clasificación inmunológica: n= 220	1: 19% 2: 28 % 3: 53%
Clasificación clínica: n= 300	N: 8% A: 11% B: 29% C: 52%
Carga viral: n= 170	<400: 5% >400 - < 100,000: 44% >100,000 : 51%
Profilaxis TMP/SMX: n=300	SI 51% NO 49%
Desenlace: n= 300	Muerto: 25% Vivo: 57% Desaparecido: 15% Referido: 3%

Los eventos de infecciones oportunistas, la edad promedio de presentación y su frecuencia pre TARAA y post TARAA, así como el tiempo promedio de tratamiento recibido se muestran en las tabla 5.

La principal infección oportunista fue candidiasis oral seguido de neumonía por *P. jiroveci* en la cual el diagnóstico generalmente no se confirmó. Es importante mencionar que un porcentaje importante no tenían TARAA y estaban con inmunosupresión porque en el periodo estudiado no todo el tiempo tuvimos ARV disponibles en el país.

TABLA 5 INFECCIONES OPORTUNISTAS DE ACUERDO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL RECIBIDO E INMUNOSUPRESIÓN EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INFECTADOS CON VIH/SIDA, 1998-2009

INFECCION	EDAD	FREC	SIN ARV CON INMUNOSUPRESION	TARAA	TIEMPO TX
<i>CRYPTOSPORIDIUM</i> n= 36	5.2a (6m-16a)	12.5%	30 pacientes 83%	Inmun: 4 S/Inmuno: 2	5m 1 año
CANDIDIASIS n= 139 Esofágica: 4 Oral: 113 Del pañal: 22	3.9a (4m-13a)	48.2%	107 pacientes 77%	Inmun:20 S/Inmuno: 12	4m 8m
NEUMONIA POR <i>PNEUMOCYSTIS</i> <i>JIROVECI</i> n: 128 Confirmado: 6 Sospecha: 122 PROFILAXIS: Confirmado: Sospecha: Tiempo:	42.5% 5% 95% NO 5% 32 d	6 años (11m-15ª)	123 pacientes 96%	Con IS: 5 pacientes	21 días
HERPES SIMPLE n= 8	6.2a (11m-9a)	2.7%	5 pacientes 58%	Inmun: 2 S/Inmuno: 1	2m 2 años
HERPES ZOSTER n= 6	8a (5-18a)	2%	4 pacientes 66%	Inmun: 1 S/Inmuno: 1	1 año 4 años
MOLUSCO CONTAGIOSO n= 12	8.4a (6-12a)	8.6%	10 pacientes 83%	Inmun: 1 S/Inmuno: 1	7m 2 años
CONDILOMAS n= 8	6a (4-12a)	2.6%	6 pacientes 75%	S/Inmuno:2	3 años
CMV n= 2	11a (11-12a)	0.6%	2 pacientes 100%	NO	
TOXOPLASMOSIS n= 1	1 año	0.3%	1 paciente 100%	NO	
CRIOPTOCOCOSIS n= 1	15 años	0.3%	1 paciente 100%	NO	
TUBERCULOSIS n= 17 TB pulmonar: 9 TB miliar: 1 Meningitis: 4 Intestinal : 2 Ganglionar: 1	5.6% 53% 6 % 23% 12% 6 %	11.5a (7-18a)	14 pacientes 82%	Con IS: 2 Pacientes Sin IS: 1 paciente	2 años 14meses

Inmun: significa con inmunosupresión

Sin Inmuno: significa sin inmunosupresión, clasificación inmunológica A del CDC

La tasa de incidencia de infecciones oportunistas pre y post TARAA se muestran en la tabla 6. Como se puede observar la incidencia de infecciones oportunistas disminuyó con la utilización de TARAA en la mayoría de las infecciones.

TABLA 6 INCIDENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS PRE Y POST TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA (TARAA) EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS INFECTADOS CON VIH/SIDA, 1998-2009

INFECCION	Pre TARAA		incidencia por 100 pacientes/año	Post TARAA		Incidencia por 100 pacientes/año
	Núm	%		Núm	%	
CANDIDIASIS 139 pacientes	107	77	46	32	23	15
NEUMONIA POR <i>PNEUMOCYSTIS</i> <i>JIROVECI</i> n: 128	123	96	14	5	4	8
<i>CRYPTOSPORIDIUM</i> n= 36	30	83	17	6	17	10
HERPES SIMPLE n= 8	5	62	35	3	38	23
HERPES ZOSTER n= 6	4	67	21	2	33	12
MOLUSCO CONTAGIOSO n= 12	10	83	16	2	17	14
CONDILOMAS n= 8	6	75	21	2	25	9
TOXOPLASMOSIS n= 1	1	100	14	Cero		
CRIPTOCOCOSIS n= 1	1	100	33	Cero		
CMV n= 2	2	100	40	Cero		
TUBERCULOSIS n= 17	14	82	18	3	18	17

DISCUSION

El tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) ha reducido considerablemente las tasas de infecciones oportunistas en pacientes con infección por el VIH/SIDA.²⁷

En los países desarrollados, la incidencia de infecciones oportunistas ha disminuido drásticamente gracias al TARAA. Un estudio de la Swiss HIV Cohort Study²⁸ que incluía a 2410 pacientes VIH, evidenció la disminución en la incidencia de todas las infecciones oportunistas de 15.1/100 personas - año antes de TARAA, a 2.2 entre los 9 y 15 meses después de su inicio. Al igual que en nuestro estudio donde se observa según las tasas de incidencia como disminuye hasta en un 32% la presentación de infecciones oportunistas con el uso de TARAA en el caso de candidiasis, 57% en neumonía por *P. jirovecii*, 41% en criptosporidiasis e incluso entidades como toxoplasmosis y criptococosis no se presentaron posterior a TARAA, aunque el número de eventos es muy reducido

De acuerdo a nuestros resultados la incidencia de infecciones oportunistas disminuyó importantemente a partir del inicio de TARAA al igual que en el estudio PACTG (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) 219C con 2767 niños VIH bajo tratamiento antirretroviral, evaluó la incidencia de infecciones oportunistas y la comparó con la era pre TARAA, observándose un claro descenso en la incidencia de estas infecciones.²⁹

En nuestro estudio, el 48% (139 casos) de la muestra presentó candidiasis. Este resultado coincide con lo expuesto por Louie³⁰, quien plantea que la candidiasis es una de las expresiones más comunes de la infección producida por el VIH.

En el estudio de Dankner³¹ y colaboradores se demuestra que las cuatro infecciones oportunistas más frecuentes en niños en la era pre TARAA fueron: *P. jirovecii* y Candidiasis, herpes zoster, *Micobacterium avium complex*. Al igual que

en nuestro estudio donde las dos primeras coinciden presentándose candidiasis 48% y neumonía por *P. jiroveci* 42%.

La presentación de criptosporidiasis en nuestro estudio fue de 12.5%, de ellos el 83% se encontraba con inmunosupresión y sin tratamiento antirretroviral, la incidencia fue 17 y redujo a 10 en la etapa post TARAA. De acuerdo con el estudio realizado en Colombia³² donde se incluyeron 72 niños entre 0 y 15 años, el 36.1% en clase C de VIH el 73.6% y con TARAA el 55%. La prevalencia de criptosporidiasis fue del 51.4%, siendo más afectados entre los 5-10 años; con mayor proporción de niños con inmunosupresión.

La infección por herpes zoster se presentó solo en 2% de los pacientes, el 66% se encontraba sin TARAA y con inmunosupresión y el 33% recibió TARAA; la incidencia disminuyó en un 43% posterior a TARAA. Estos resultados concuerdan con lo descrito por Luedicke³³ quien realizó un estudio retrospectivo en 60 niños con herpes zoster y VIH encontrando que el 80.9% de los niños se hallaban en estadio avanzado con inmunosupresión y sin TARAA.

Las complicaciones pulmonares en niños infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son frecuentes, pudiendo ser la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La incidencia global ha descendido y ahora prevalece en pacientes sin TARV o con fracaso de ésta.³⁴ En los pacientes evaluados en este estudio se presentó neumonía por *P. jirovecii* en 123 pacientes (42.5%) de los cuales 93% se encontraba sin TARAA y con inmunosupresión. El estudio realizado por Brockmann comparó un grupo con TARAA y sin TARAA. Del grupo con TARAA el 83,3% estaban con fracaso inmunológico y el 16,7% en éxito virológico. El recuento de CD4+ fue bajo en ambos grupos (mediana 20 céls/mm³). No hubo diferencia en la mayoría de las características de la neumonía por *P. jirovecii*. El grupo con TARAA tuvo menos severidad y complicaciones.³⁴

Es importante hacer notar que la tuberculosis disminuyó en número total pero no así en la incidencia por 100 pacientes/año en la cual no hubo modificación con y sin TARAA lo cual coincide con el reporte de algunos autores.

Como se puede observar en la tabla 5 en un número de pacientes se desarrolló una infección oportunista aún sin cursar con inmunosupresión lo cual apoya que aún no hay suficiente información para la decisión de la suspensión de profilaxis cuando existe recuperación inmunológica, con la limitante del tamaño de muestra en cada uno de las infecciones oportunistas en nuestro estudio por lo que no se puede llegar a una recomendación definitiva.

De acuerdo con lo descrito en la literatura las infecciones oportunistas más frecuentes coinciden con nuestro estudio además de que se corrobora la disminución de incidencia posterior al inicio de TARAA.³⁵

Las infecciones oportunistas no son frecuentes en niños tratados con TARAA con recuperación inmune y las tasas de infección continúan descendiendo con respecto a lo observado antes de introducir el TARAA. Es importante mantener una continua vigilancia de estas infecciones para evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento antirretroviral sobre la aparición de éstas en niños y adolescentes y así poder tener un sustento científico de la decisión de la suspensión o no de la profilaxis primaria a oportunistas

CONCLUSIONES

- El advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa ha tenido un impacto importante en los niños con VIH/SIDA a través de una reducción en la incidencia de infecciones por oportunistas. Ahora se conoce que el uso de esquemas con tres o cuatro medicamentos antirretrovirales favorece una mayor supervivencia en los niños con VIH/SIDA.
- Estos resultados confirman la importancia de la utilización de TARAA, para recuperación inmune, con lo cual disminuyen las infecciones oportunistas.
- A pesar de recibir TARAA algunas infecciones por oportunistas pueden continuar presentándose, por lo que es importante valorar cada caso antes de decidir suspender la profilaxis primaria
- Es importante realizar estudios prospectivos de preferencia multicéntricos relacionados con la incidencia de infecciones oportunistas para poder realizar un consenso y tomar decisiones relacionadas a la suspensión de profilaxis primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q: HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006, 368(9534):489-504.
2. Valdespino-Gómez JL, Garcia-Garcia ML, Del Rio-Zolezzi A, Loo-Mendez E, Magis-Rodriguez C, Salcedo-Alvarez RA. Epidemiología del SIDA/VIH en México; de 2008. *Salud Publica Mex* 2008 ;37(6):556-571.
3. CONASIDA. Reunión Ordinaria del Consejo Nacional para la prevención y Control del SIDA. 2009.
4. Ritieni A, Bravo-García E, Hutchins J, Mittal S. Una epidemia sin fronteras: El VIH/SIDA en California y México. Departamento de Salud de California-Oficina de SIDA y Secretaría de Salud del Gobierno de México-Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA. Sacramento, California: Department of Health Service, 2005.
5. Secretaría de Salud. Dirección General de Estadísticas (DGE). Registro Nacional de Casos de SIDA. Datos al 1 marzo 2009.
6. UNAIDS, 2009 Report on the global AIDS epidemic:HIV and AIDS estimates and data: 501-540.
7. Fleming PL, Wortley PM, Karon JM, DeCock KM, Janssen RS: Tracking the HIV epidemic: current issues, future challenges. *Am J Public Health* 2000, 90(7):1037-1041.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 2008 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age.
9. Berkelman RL, Curran JW: Epidemiology of HIV infection and AIDS. *Epidemiol Rev* 1989, 11:222-228.
10. Margaret Gwynne Ferris M, and Mark W. Kline, MD: Pediatric AIDS: Worlds Apart. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2000, Vol 11(No 2):pp 148-154.
11. Farrugia A: Globalisation and blood safety. *Blood Rev* 2009, 23(3):123-128.
12. Infected with Human Immunodeficiency Virus.U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA).
13. Vicente Soriano Jg-LH: Manual del SIDA 6^a ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2005.
14. Centers for Disease Control and Prevention. 2008 Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children 1-10.
15. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children. August 2002.
16. S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM, PENTA steering Committee. Guidelines for the use of antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2004;5(suppl 2):61-86.
17. Noriega-Minichiello S, Magis C, Uribe P, Anaya L, Bertozzi S. The Mexican HIV/AIDS surveillance system: 2001. *AIDS* 2002; 16 (suppl 3):S13-S17

18. Brogly S, Williams P, Seage GR III, Oleske JM, Van Dyke R, McIntosh K. PACTG 219C Team. Antiretroviral treatment in pediatric HIV in the United States: From clinical trials to clinical practice. *JAMA*. 2005;293:2213-2220.
19. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(RR-12):1-10. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons
20. Dankner WM, Frederick T, Bertoli J. Infectious complications of pediatric HIV infection. In: Shearer WT, Hanson CI, eds. *Medical Management of* Sharland M, Blanche *AIDS in Children*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2003.
21. Alvarez et al. RA. Epidemiología del SIDA/VIH en México; de 2008. *Salud Publica Mex* 2008 ;37(6):556-571.
22. Furrer H, Fux C. Opportunistic infections: an update. *J HIV Ther*. 2002;7:2-7
23. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 2006;338:853-860
24. Ritieni A, Bravo-García E, Hutchins J, Mittal S. Una epidemia sin fronteras: El VIH/SIDA en California y México. Departamento de Salud de California- Oficina de SIDA y Secretaría de Salud del Gobierno de México-Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA. Sacramento, California: Department of Health Service, 2005.
25. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2001;345:1522-1528.
26. Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47:79-108
27. Sande M, Manejo medico del SIDA. Editorial Interamericana SA, 2004. 4: 541
28. Ledergerber Bruno et al. AIDS-Related Opportunistic Illnesses Occurring After Initiation of Potent Antiretroviral Therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*. 1999;282:2220-2226.
29. Ylitalo N, Brogly S, Hughes MD, et al, Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219C Team. Risk factors for opportunistic illnesses in children with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. In press.
30. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 2003. *J Infect Dis*. 2002;186:1023-1027.
31. [Dankner WM](#), Et. Al. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. [Pediatr Infect Dis J](#). 2001 Jan;20(1):40-8
32. Siuffi, MireyAngulo, Mario, Velasco, Carlos Alberto, López, Pío, Dueñas, Víctor Hugo, Rojas, Consuelo. Relación entre los niveles de carga viral y los niveles de linfocitos CD4 en el diagnóstico de *Cryptosporidium* spp. en

heces de niños de la Clínica Pediátrica de VIH/SIDA del Hospital Universitario...Colombia Médica 2006, 37

33. [Luedicke Nora](#) et al. Evolución de la infección por virus varicela zóster en niños infectados perinatalmente con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Argent Pediatr* 2004; 102(1) : 18-21
34. *Brockmann P.V., et al.* Pulmonary complications in children with human immunodeficiency virus infection. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (4): 301-305
35. Nachman S, Gona P, Dankner W, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis [published online ahead of print March 16, 2005]. *Pediatrics*. 2005;115:e488-e494.
36. Finkelstein DM, Williams PL, Molenberghs G, et al. Patterns of opportunistic infections in patients with HIV-infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;12:38-45

ANEXO 1

1) INHIBIDORES NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

DROGA	DOSIS	ADMINISTRACION	REACCIONES ADVERSAS	INTERACCIONES
Zidovudina (AZT) Cápsulas 100mg. Solución 10mg/ml	Neonatos: 2 mg/kg c/ 6 hs VO 1,5 mg/kg cada 6 hs EV. Niños: 120mg/m2 cada 8hs o 180mg/m2 cada 12hs Adolescentes: 200 mg, 3 veces/día o 300 mg 2 veces/ día	administrarse con los alimentos Disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa Disminuir la dosis en pacientes con función hepática alterada Si hay anemia o la leucopenia puede ser necesario disminuir la dosis o suspender Administración EV: en 1h. Estable por 24 hs	Toxicidad frecuente :anemia, macrocitos, granulocitopenia , cefalea, anorexia. Toxicidad poco frecuente : náuseas, vómitos, miopatía, miositis, insomnio, aumento de transaminasas, esteatosis hepática, fiebre, rash,pigmentación de las uñas, acidosis láctica	Stavudina y Ribavirina:potencial <input type="checkbox"/> actividad antiretroviral. Ganciclovir, interferón, TMP/SMX, dapsona, pirimetamina, sulfadiazina: <input type="checkbox"/> toxicidad hematológica. Atovaquona, valproico, claritromicina, stavudina
Didanosina (ddI) Comp 50, 100, 200 mg Solución 10 mg/ml	En < 3 meses : 50mg/m2cada 12hs Niños :90 mg/m2 cada 12hs Adolescentes : >60kg :200 mg cada 12hs <60kg :125 mg cada 12hs	Administrar alejado de las comidas (1 hs antes o 2 hs después)	Toxicidad frecuente : diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos. neuropatía hiperuricemia. Acidosis láctica y Hepatomegalia, esteatosis. Pancreatitis hiperamilasemia, aumento de transaminasas, depigmentación retiniana	Ketoconazol, itraconazol, dapsona, fluorquinolonas, delavirdina, indinavir,
Zalcitabina (ddC) Comp 0,75mg	Niños : 0.01 mg/kg cada 8 hs. Adolescentes: 0,75 mg cada 8 hs.	Administrar alejado de las comidas (1 hs antes o 2 hs después) Disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal	Toxicidad frecuente : cefalea. Toxicidad menos frecuente : neuropatía periférica, pancreatitis, hiperamilasemia, toxicidad hepática, exantemas, úlceras orales y esofágicas.	Cimetidina, anfotericina, foscarnet, antiácidos pentamidina
Stavudina (d4T) Caps 20,30,40 mg Solución 1ml/ml	Niños 1mg/kg cada 12hs Adolescentes : 30-60 kg de peso: 30 mg cada 12hs ; >60kg : 40 mg cada 12 hs	La absorción no se modifica con la ingesta de alimentos Disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal Agitar la solución antes de administrarla.	diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, exantemas, prurito, diaforesis, síndrome gripal. menos frecuente: pancreatitis, neuropatía periférica (dosis dependiente).	Zidovudina,zalcitabina

		Mantenerla en		
Lamivudina (3TC) Comp 150mg. Jarabe 10 mg/ml	Neonatos : 2 mg/kg cada 12 hs Niños : 4 mg/kg cada 12 hs. Adolescentes: 150 mg c/ cada 12 hs	La absorción no se modifica con la ingesta de alimentos La solución puede mantenerse a temperatura ambiente Disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal	Toxicidad frecuente : cefalea, fatiga, náuseas, diarrea, rash, dolor abdominal. Toxicidad menos frecuente : pancreatitis , neutropenia, aumento de transaminasas, neuropatía	Zalcitabina
Abacavir Comp 300mg Solución 20 mg/ml	Niños:8 mg/Kg cada 12 hs. Mayores de 12 años : 300 mg cada 12 hs.	La absorción no se modifica con la ingesta de alimentos	Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, fatiga, letargo, hipersensibilidad. Acidosis láctica, hepatomegalia, □ transaminasas, esteatosis hepática.	Etanol

2) INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

Nevirapina Comp 200 mg Solución 10 mg/ml	Neonatos : (en estudio): 5 mg/kg por 14 días, luego 120 mg/m ² c/12 hs por 14 días luego 200 mg/m ² c/ 12 hs Niños: iniciar con 120mg/m ² una dosis diaria por 14 días, luego 120-200 mg/m ² c/12hs. O < 8 años: 7 mg/kg c/12 hs > 8 años: 4 mg/kg c/12 hs Adolescentes : iniciar con 200 mg una vez por día por 14 días, luego 200 mg cada 12 hs	Los alimentos no modifican la absorción Puede administrarse conjuntamente con ddI No aumentar la dosis si presenta exantema dentro de los primeros 14 días. La solución debe agitarse previo a la administración. Mantener a temperatura ambiente	Toxicidad : exantema (hasta lesiones ampollares), sedación, cefalea, diarrea, náuseas, aumento de transaminasas hasta hepatitis severa	Rifampicina, rifabutina, anticonceptivos, triazolam, midazolam, anticoagulantes orales, digoxina, teofilina, fenitoína.
Efavirenz Caps 50,200mg	Niños > 3 años: 10-15 Kg : 200 mg 15-20 Kg : 250 mg 20-25 Kg : 300 mg	Puede administrarse con la ingesta de alimentos, pero debe evitarse con alimentación rica en grasas porque aumenta la	Exantema, alteraciones del sensorio (somnolencia, insomnio, confusión , alteraciones en la concentración, amnesia, agitación,	Astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisapride, warfarina, rifabutina, fenobarbital,

	25-32,5 Kg :350 mg 32,5-40 Kg : 400 mg > 40 Kg : 600 mg (1 dosis diaria	biodisponibilidad.	despersonalización, alucinaciones,	difenilhidantoina, claritromicina
--	--	--------------------	---------------------------------------	--------------------------------------

3) INHIBIDORES DE PROTEASA

Ritonavir Caps 100 mg Jarabe 80 mg/ml	Niños :400 mg/m2 cada 12 hs (iniciando con 250 mg/m2 cada 12 hs y se asciende paulatinamente) Neonatos : dosis en investigación. Adolescentes: 600 mg cada 12 horas.	Administrar con alimentos Administrar 2 hs antes o después que el ddl La solución puede mantenerse a temperatura ambiente si se utiliza dentro de los 30 días Iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir incrementando para mejorar la tolerancia	Toxicidad frecuente: náuseas, vómitos,diarrea, dolor abdominal, anorexia. Toxicidad menos frecuente : parestesia circunoral y periférica, aumento de transaminasas. Raras : sangrado espontáneo en hemofílicos, pancreatitis, aumento de triglicéridos y colesterol, hiperglucemia.	Amiodarona, astemizol, bepidil, cisapride, clozapina, encainida, flecainida, meperidina, piroxican,propoxi feno, quinidina, rifabutina, terfenadina, diazepam, alprazolam, midazolam, triazolam, clorazepato.
Nelfinavir Comp 250 mg Polvo 50 mg/ml	Neonatos : en estudio Niños :20-30 mg/kg cada 8 hs o 30-45 mg /Kg cada 12 hs Adolescentes: 750 mg cada 8 hs	Administrar con alimentos Administrar 2 hs antes o 1h después que el ddl El polvo puede mezclarse con agua, leche, postres, helados, hasta 6 hs No mezclar con alimentos ácidos o jugos	Toxicidad frecuente : diarrea, nauseas, vómitos, cefalea . Toxicidad menos frecuente : astenia, dolor abdominal, rash. Raro : hiperglucemia.	Terfenadina, astemizol, cisapride, triazolam, midazolam.
Saquinavir Caps 200 mg	Dosis pediátrica: 50 mg/kg c/8 hs; combinado con Nelfinavir: 33mg/kg c/8hs Adolescentes: Cápsulas blandas: 1200 mg 3 veces/día	Administrar dentro de las 2 hs de la ingesta de alimentos	Diarrea, alteraciones abdominales, cefalea, náuseas, parestesias, rash	Rifampicina, terfenadina, astemizol, cisapride, triazolam,