



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



**“ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN NIÑOS
CON INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA. REVISION BIBLIOGRAFICA”**

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA EL
DR. GENARO ALFONSO SABAIS HERRERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
P E D I A T R I A



TUTOR DE TESIS: DR. ALFREDO BOBADILLA AGUIRRE

MEXICO, D. F.

2005

Alteraciones Cardiovasculares En Niños Con Infección Por Virus De
Inmunodeficiencia Humana. Experiencia De 14 Años En El Instituto Nacional
De Pediatría.

Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
Director de Enseñanza y Profesor titular del curso



Dr. Luís Heshiki N.
Jefe Departamento Pre y Postgrado



Dr. Alfredo Bobadilla Aguirre
Tutor



Dr. Luís Xochihua Díaz.
Cotutor



Dra. Rocío Castillo Cruz.
Subdirección de investigación médica



INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN NIÑOS.

HISTORIA.

Durante el verano del año de 1981, médicos de Nueva York y California, observaron una serie de casos inusuales de enfermedades poco comunes en pacientes homosexuales varones previamente sanos, los cuales presentaban padecimientos como Sarcoma de Kaposi o neumonías atípicas por *Pneumocystis carinii*, todos los casos presentaban linfadenopatía persistente inexplicable¹. Pronto quedó al descubierto que estos pacientes presentaban un déficit inmunológico común, localizado en la inmunidad mediada por células, predominantemente una disminución muy significativa de linfocitos T circulantes CD4⁺². Inicialmente parecía que esta enfermedad estaba ligada a comportamiento específico de varones homosexuales, teoría que quedó descartada cuando se presentaron los primeros casos en otras poblaciones.

Se inició entonces una de las más apresuradas investigaciones que se han hecho en enfermedad alguna. El surgimiento de nuevos casos y la ocurrencia en diversos grupos de riesgo solo se explicaba si la novel enfermedad, entonces bautizada como SIDA (abreviación de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), fuera causada por un agente infeccioso que se transmitiera por contacto íntimo, tal vez secundario a la actividad sexual o a través de la sangre³. Las observaciones iniciales en la inmunopatogénesis del SIDA, aunado a un creciente entendimiento de los retrovirus animales y humanos llevó a sugerir que la enfermedad tuviera una etiología retroviral. Recientemente se habían descubierto dos retrovirus humanos que podían ser candidatos a producir la enfermedad: HTLV-I y HTLV-II, ya que ambos eran conocidos por infectar preferentemente las células CD4⁺. El patrón de transmisión de los HTLV era similar a los observados en los pacientes con SIDA, y adicionalmente el HTLV-I y retrovirus relacionados era conocido por causar diversos grados de inmunodeficiencia en animales y humanos⁴.

En 1983, un equipo de investigadores franceses, liderados por el Dr. Luc Montagnier, demostraron con datos experimentales una asociación entre un

retrovirus y el SIDA⁵, y en 1984, el grupo francés e investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU., liderados por el Dr. Robert C Gallo, publicaron evidencias epidemiológicas y virológicas de que la causa del SIDA es un retrovirus, actualmente conocido como VIH: Virus de inmunodeficiencia humana⁶.

Se han identificado 3 genes estructurales y 6 genes reguladores, los cuales juntos codifican al menos 15 proteínas virales, todas interactúan dentro de los complejos mecanismos de replicación del VIH⁷, estos hallazgos son cruciales para entender el ciclo de replicación del VIH, y su relación en los mecanismos de patogénesis del SIDA, además de servir de guía para identificar posibles blancos de ataque de nuevos medicamentos que ayuden en la terapia antiretroviral efectiva.

La epidemiología molecular ha permitido entender otras de las características epidemiológicas del VIH, incluyendo la gran heterogeneidad del VIH a nivel mundial, incluyendo la presencia de formas recombinantes circulantes del VIH⁸, y el origen del virus en la especie humana. La naturaleza zoonótica del VIH se estableció cuando se demostró la cercana relación filogenética del VIH-2 (descrito por primera vez en África del Oeste en 1986⁹), y el virus de inmunodeficiencia de los simios; en 1999, fue demostrado que el VIH-1 se había originado probablemente de una especie de chimpancé *Pan troglodytes troglodytes*, en los cuales el virus había coexistido desde hace siglos¹⁰. Debido a que los chimpancés son muertos para servir de alimento en algunas regiones de África, el salto entre especies probablemente fue accidental.

EPIDEMIOLOGIA

En 2003, la epidemia de VIH/SIDA cobró la vida de más de 3 millones de personas, se estima que cinco millones se infectaron por el virus de la inmunodeficiencia humana, con lo que la cifra de personas que viven con el virus en todo el mundo se elevó a 40 millones.

Hasta el mes de diciembre de 2003, se han reportado en la OMS 40 millones de personas infectadas en todo el mundo, (34 - 46 millones) se ha estimado que cada día se infectan 15,000 personas en todo el mundo, lo que equivale a 5 millones de infecciones anuales en el 2003 (4.2 - 5.8 millones), y de las nuevas infecciones en el 2003, 700 000 (590 000 - 810 000) fueron en menores de 15 años, en promedio, en el planeta hay diez personas infectadas cada minuto, se reportan defunciones causadas por SIDA en 2003 en menores de 15 años de 500 000 (420 000 - 580 000).

Se estimaba que en Norteamérica hay de 790,000 a 1.2 millones de personas infectadas, de 350 000 a 590 000 en el caribe, mientras que en el África subsahariana hay de 25 a 28.2 millones de personas infectadas. En América Latina se estima que en 2003 había de 1.3 a 1.9 millones de personas infectadas con VIH/SIDA, mientras que los recién infectados fueron de 120 000 a 180 000, la prevalencia entre adultos es de 0.5 a 0.7 %, y que las defunciones a causa del SIDA fueron de 49 000 a 70 000¹¹

De las principales causas de muerte, la infección por VIH/SIDA ocupa el 4º lugar mundial, solamente precedida por enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebro vasculares, e infecciones respiratorias bajas agudas¹² (tabla 1).

Lugar	Enfermedad	% del total
1	Enfermedades isquémicas del corazón	12.7
2	Enfermedades cerebrovasculares	9.9
3	Infecciones respiratorias bajas agudas	7.1
4	VIH / SIDA	4.8
5	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4.8
6	Enfermedades perinatales	4.2
7	Enfermedades diarreicas	4.0
8	Tuberculosis	3.0
11	Paludismo	1.9

El 60% de todos los casos de VIH/SIDA se da en el sexo femenino.

De acuerdo con la tipología propuesta por ONUSIDA, México puede clasificarse como un país con una epidemia de SIDA concentrada, la cual se caracteriza por una prevalencia de infección por VIH que se ha difundido rápidamente en un subgrupo de la población, pero que aún no se establece en la población en general. En este tipo de epidemias, la prevalencia de infección por VIH se ha mantenido constante por encima del 5% en por lo menos un subgrupo de la población, y entre las mujeres embarazadas de zonas urbanas es menor al 1%.

Desde el inicio de la epidemia hasta el 1 de noviembre del año 2003, en México se han registrado de manera acumulada 71,526 casos de SIDA. Se calcula que existen entre 116 y 177 mil personas infectadas por el VIH en el grupo de 15-49 años, con una estimación media de 150 mil, de la que se obtiene un estimador de la prevalencia de personas viviendo con VIH/SIDA en este grupo poblacional, la cual asciende a 0.3%. La transmisión sexual ha sido la causante del 89.7% de los casos acumulados de SIDA en México. El 8.0% se originaron por vía sanguínea; la transmisión perinatal representa el 1.8% del total de casos; y la categoría combinada de hombres que tienen sexo con otros hombres y usuarios de drogas inyectables (HSH/UDI) el 0.5%. El 84.8% de los casos acumulados de SIDA corresponden a hombres y el 15.2% a mujeres, estableciéndose una relación hombre-mujer de 6 a 1. Sin embargo, al interior

del país se observan entidades federativas con relaciones que van de 3 a 1 (Puebla, Tlaxcala y Morelos), hasta otras con razones de 9:1 (Nuevo León y Distrito Federal). Lo anterior, muestra la heterogeneidad en la forma de transmisión del SIDA a lo largo del territorio nacional, que en algunas entidades es predominantemente homo/bisexual y en otras heterosexual.

El SIDA afecta mayoritariamente a la población en edad productiva en ambos sexos (79.1% de los casos corresponde al grupo de 15-44 años), teniendo graves repercusiones en el bienestar económico de miles de familias. El 2.4% de los casos corresponden a menores de 15 años.

En las entidades federativas las mayores tasas acumuladas de SIDA son Baja California Sur, el Distrito Federal, y Campeche; y las de menores tasas acumuladas son Zacatecas, Tabasco e Hidalgo (ver cuadro 1). Según el Registro Nacional de Casos de SIDA, actualmente se encuentran vivos el 44.3% de los casos de SIDA. Un análisis por institución nos muestra que, uno de cada dos casos se concentran en la Secretaría de Salud (51.3%), y una tercera parte en el Instituto Mexicano del Seguro Social (34.0%)¹³.

Transmisión Sexual

México se ha considerado un país cuya epidemia se concentra fundamentalmente en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con un peso superior al 50% en el total de casos acumulados. Al interior de la categoría de transmisión sexual, el peso porcentual de los casos acumulados en HSH es 57.7%; mientras que los casos relacionados con la transmisión heterosexual es de 42.3%. La razón hombre mujer se incrementa a 8 a 1, cuando se analizan únicamente los casos acumulados por transmisión sexual (hombres 88.7% y mujeres 11.3%)

Transmisión sanguínea

Al interior de la categoría de transmisión sanguínea, el 72.0% de los casos

Cuadro 1

Incidencia acumulada de VIH/SIDA en México por entidad federativa, 2003.

LUGAR	ENTIDAD FEDERATIVA	POBLACION 2003	CASOS ACUMULADOS DE SIDA	TASA ACUMULADA
1	Baja California Sur	476,673	1,023	214.61
2	Distrito Federal	8,813,276	13,582	154.11
3	Campeche	750,078	1,064	141.85
4	Baja California	2,786,944	3,807	136.60
5	Yucatán	1,760,729	1,818	103.25
6	Morelos	1,678,689	1,670	99.48
7	Jalisco	6,700,215	6,478	96.68
8	Aguascalientes	1,012,110	798	78.85
9	Puebla	5,422,609	4,190	77.27
10	Nayarit	984,352	746	75.79
11	Guerrero	3,236,344	2,446	75.58
12	Veracruz	7,251,304	5,285	72.88
13	Quintana Roo	1,014,654	665	65.54
14	Tlaxcala	1,038,789	578	55.64
15	México	14,217,493	7,728	54.36
16	Michoacán	4,198,576	2,207	52.57
17	Colima	576,702	281	48.73
18	Tamaulipas	3,048,421	1,482	48.62
19	Oaxaca	3,668,513	1,779	48.49
20	Nuevo León	4,112,602	1,983	48.22
21	Chihuahua	3,313,171	1,543	46.57
22	Coahuila	2,478,146	1,142	46.08
23	Durango	1,542,945	610	39.53
24	Sinaloa	2,722,768	1,059	38.89
25	Querétaro	1,543,993	594	38.47
26	Sonora	2,409,841	890	36.93
27	San Luis Potosí	2,386,716	830	34.78
28	Chiapas	4,295,692	1,431	33.31
29	Guanajuato	4,986,280	1,661	33.31
30	Hidalgo	2,350,717	771	32.80
31	Tabasco	2,021,046	652	32.26
32	Zacatecas	1,413,115	360	25.48
	Extranjeros	-	300	-
	Se desconoce	-	73	-
	Nacional	104,213,503	71,153	68.28

Fuente:

Base de datos de defunciones INEGI, Mortalidad 2001.

CONAPO. Proyecciones de población, por sexo, grupos de edad y entidad federativa 1995-2005. Versión 2002.

Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA e ITS. Tasas por 100,000 habitantes.

acumulados corresponden a transfusión sanguínea, 11.0% están asociados a donadores, 8.4% al consumo de drogas inyectables, este mismo porcentaje también se observa en el grupo de personas con homofilia, y 0.2% a la categoría exposición ocupacional. En México, existen disposiciones legales desde 1986 en que se prohíbe la comercialización de sangre y que obligan a que toda la sangre transfundida sea analizada previamente. Además, se han realizado actividades educativas dirigidas a los donadores, con la finalidad de evitar que personas con prácticas de riesgo donen sangre. Como resultado de lo anterior, los casos nuevos de SIDA debidos a transfusión sanguínea y hemoderivados, según fecha de notificación, presentan una notable reducción durante el periodo 1984-2000, al pasar de 14.57% a 0.09%. Asimismo, los casos de SIDA por transfusión sanguínea y hemoderivados, según fecha de diagnóstico, comenzaron a disminuir a partir de 1988, hasta que en 1999 y el año 2000 no se han presentado casos relacionados con esta forma de transmisión. Desde el inicio del Programa de Sangre Segura en México, se estima que se han evitado más de 3,700 casos de SIDA asociados a transfusión sanguínea y hemoderivados.

Debido al reporte de personas infectadas por el VIH por transfusión sanguínea en los estados de Morelos (IMSS) y Veracruz (SSA) en los años 2002 y 2003, ha sido necesario aplicar medidas correctivas para el cumplimiento de la normatividad, así como incrementar la capacitación al personal de salud.

Transmisión perinatal

En México, la transmisión perinatal constituye la principal vía de contagio del VIH/SIDA en menores de 15 años, ya que siete de cada diez casos se deben a esta forma de contagio (72.0%)¹⁴. La transmisión sanguínea se relaciona con uno de cada cuatro casos pediátricos (24.8%). Los casos asociados a la transmisión sexual ascienden a 3.2%. Cabe destacar que, se desconoce la vía de transmisión en poco más de una tercera parte del total de casos pediátricos (37.3%). Según el Registro Nacional de Casos de SIDA, actualmente se encuentran vivos el 49.0% de los casos de menores de 15 años, y el resto ya fallecieron.

Actualmente, México cuenta con una política nacional de tratamiento gratuito, la cual intenta cubrir al 100% de las mujeres embarazadas y los menores de 18 años. Asimismo, se ha conseguido mantener en un nivel bajo la prevalencia de infección por VIH en mujeres embarazadas (0.09%)¹⁵. En el año 2003, se han presentado 13 casos diagnosticados por transmisión perinatal¹⁶.

Prevalencia del VIH en hombres y mujeres

Desde el año de 1985 se inició la vigilancia epidemiológica del VIH a través de las encuestas centinela en grupos específicos de población, con el propósito de ir monitoreando la epidemia e identificar las prácticas de riesgos por las cuales las personas son vulnerables. En este sentido, se han realizado más de 65,000 encuestas y pruebas de detección del VIH en 18 entidades del país; todos los resultados seropositivos han sido confirmados mediante la prueba de *Western Blot*. En forma global, los hombres han registrado mayores prevalencias que las mujeres. En los varones el grupo más afectado son los hombres que tienen sexo con hombres con el 15%; en segundo lugar, los hombres que ejercen el comercio sexual con otros hombres con un 12.2%; y en tercer sitio, los usuarios de drogas intravenosas (6%), seguidos de los pacientes con tuberculosis (2.1%) y el grupo de reclusos (1.6%). En las mujeres, el grupo más afectados son las reclusas con el 1.4%; el segundo sitio, las enfermas de tuberculosis con el 0.6%; en tercer lugar, las trabajadoras sexuales con el 0.35%, y por último, las mujeres embarazadas con el 0.09%.

Debido a la necesidad de seguir avanzando en el conocimiento de los niveles y determinantes de los comportamientos de riesgo frente al VIH/SIDA/ITS en el país, como parte de la estrategia de vigilancia de tercera generación, se han desarrollado encuestas de comportamiento en los grupos más afectados por la epidemia.

Asimismo, se está realizando un proyecto sobre Estigma y Discriminación que permitirá generar un modelo de trabajo, así como la creación de indicadores

específicos que permitan evaluar las acciones desarrolladas. En este sentido, en 2003 se realizó en nuestro país una encuesta sobre estigma y discriminación asociada al VIH/SIDA y su impacto negativo en la prevención y control de la epidemia en México.

Mortalidad por SIDA

Durante el periodo 1988-2001, han ocurrido alrededor de 44 mil defunciones por SIDA. En 1998, el SIDA ocupaba el lugar 16 como causa de muerte a nivel nacional, con una tasa de 4.2 por cada 100,000 habitantes.

La población más afectada por la epidemia son los y las jóvenes de 25-34 años edad. En este grupo, la tasa de mortalidad en varones pasó de 3.2 defunciones por cada 100,000 habitantes, en 1988, a 17.2 en 1998. A partir de 1989, el SIDA se situó dentro de las primeras 10 causas de muerte en varones de 25-34 años, y para 1998, representaba la cuarta causa de muerte.

Por su parte, durante el mismo periodo, la tasa de mortalidad por SIDA en mujeres de este mismo grupo de edad pasó de 0.4 a 2.8 muertes por cada 100,000 habitantes. Desde 1988, el SIDA ha ido ascendiendo como causa de muerte hasta que, en 1994, se colocó dentro de las diez primeras causas de muerte en mujeres de 25 a 34 años. En 1998, fue la séptima causa de muerte en este grupo. En el año 2001, las entidades federativas más afectadas por la mortalidad por SIDA fueron Baja California, Veracruz, Distrito Federal y Quintana Roo; mientras que Zacatecas, Durango y Querétaro presentaron las menores tasas de mortalidad por esta causa¹⁷.

Cuadro 2

Mortalidad por SIDA según entidad federativa 2001

Entidad Federativa	Defunciones por SIDA	
	Numero	Tasa
Aguascalientes	31	3.2
Baja California	203	7.7
Baja California Sur	20	4.4
Campeche	31	4.3
Coahuila	58	2.4
Colima	27	4.8
Chiapas	164	3.9
Chihuahua	139	4.4
Distrito Federal	609	6.9
Durango	28	1.8
Guanajuato	111	2.3
Guerrero	168	5.2
Hidalgo	51	2.2
Jalisco	341	5.2
México	435	3.2
Michoacán	94	2.3
Morelos	84	5.1
Nayarit	49	5.1
Nuevo León	161	4.0
Oaxaca	141	3.9
Puebla	194	3.7
Querétaro	28	1.9
Quintana Roo	65	6.9
San Luis Potosí	50	2.1
Sinaloa	81	3.0
Sonora	59	2.5
Tabasco	105	5.3
Tamaulipas	105	3.6
Tlaxcala	26	2.6
Veracruz	554	7.7
Yucatán	92	5.4
Zacatecas	15	1.1
Nacional	4,319	4.2

Fuente:

DGE. Registro Nacional de Casos de SIDA. Datos al 1° de Noviembre del 2003.

CONAPO. Proyecciones de población por sexo, grupos de edad y entidad federativa 2000-2010. Versión 2002.

Centro Nacional para la Prevención y el Control de VIH/SIDA e ITS. Tasas por 100,000 habitantes.

TRANSMISION.

Para entender cabalmente la transmisión del VIH en niños es necesario hacer algunas consideraciones en cuanto a la mujer embarazada infectada por el VIH.

Es necesario una identificación temprana de todas las mujeres embarazadas que estén infectadas por el VIH, ya que mientras más pronto se *inicie* su manejo la expectativa para el niño es mejor, idealmente se debe estandarizar la prueba de detección del VIH por ELISA a toda mujer embarazada, en el entendido de que si fuera positiva en una primera vez, es necesario *repetirlo*, si en la segunda ocasión fuera positivo, entonces es necesario realizar el estudio confirmatorio de Western Blot, el cual siendo positivo nos habla de una madre infectada por VIH; y ya si presentara manifestaciones *clínicas*, estaríamos hablando ya de diagnóstico de SIDA.

La transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana de la madre al hijo se puede llevar a cabo dentro de la cavidad uterina, durante el momento del parto o a través de la alimentación al seno materno; aproximadamente un 30 a 50 % de los niños que han contraído la infección la adquirieron en útero y de un 50 a un 70% adquirieron la infección durante el periodo perinatal¹⁸, diferenciando si la infección se ha adquirido en el periodo gestacional definiéndose como in útero o si se adquirió durante el momento del nacimiento o posteriormente, definiéndose como intrapartum¹⁹:

- Se considera que un niño ha sido contagiado in útero si las pruebas virológicas (HIV DNA o RNA PCR o cultivo) son positivas dentro de las primeras 48 hr de vida, no siendo válida la utilización de sangre del cordón umbilical debido al riesgo que existe de contaminación de la sangre materna.
- Se considera que un niño ha sido contagiado intrapartum si las pruebas virológicas realizadas dentro de las primeras 48 hr de vida son negativas, pero se positivizan una semana después. La mayoría de los casos de

transmisión de VIH ocurre en las fases más tardías de la gestación o durante el parto.

La patogénesis de la transmisión in útero no está claramente revelada, sin embargo la infección aparenta ser el resultado del paso del virus a través de la placenta en presencia de corioamnionitis, o de infección ascendente en pacientes con ruptura prematura de membranas²⁰.

Existen varios factores que pueden influenciar la transmisión vertical del VIH^{21,22,23}:

- Las cargas virales elevadas se han asociado a mayor transmisibilidad de la infección.
- Los virus con fenotipo no inductor de sincisios son transmitidos preferentemente sobre los inductores de sincisios, aun si este es el fenotipo predominante en la madre. Los altos niveles de anticuerpos neutralizantes maternos se asocian con una menor tasa de transmisión.
- El genotipo viral también influye en la transmisión del VIH, siendo de un 24.7% de riesgo de transmisión en madres con VIH-1 y de un 1.2% de riesgo de transmisión en VIH-2
- El estadio de la enfermedad es relevante también, siendo la transmisión más frecuente en niños de madres con estadios avanzados de la enfermedad.
- La cuenta total de linfocitos CD4 circulantes se asocia con riesgo más elevado de transmisión, cuentas elevadas se consideran de mejor pronóstico en la transmisión que cuentas bajas. Está en relación directa a la disminución de la inmunidad celular de la madre.
- La presencia del trabajo de parto influye en la transmisión debido a que se facilita el paso de partículas virales a través de los pequeños vasos que se rompen durante las pequeñas zonas placentarias que se desprenden con las contracciones uterinas.
- Las células placentarias también son susceptibles de infección por VIH, y de ahí ser fuente de contagio al producto.

- La infección de las membranas corioamnióticas y su consiguiente inflamación facilitan el paso a través de ellas de partículas virales, siendo la Corioamnionitis un riesgo particular en estas pacientes.
- La prematurez del niño es en sí un factor de riesgo de adquisición intraparto de la infección por VIH, aún se desconoce por que mecanismos se efectúa, aunque ciertamente está involucrada la inmunidad disminuida de los prematuros, tanto celular como humoral.
- La transmisión posparto del VIH a través de la leche materna tiene un riesgo de infección del 28% cuando la madre presenta seroconversión durante la lactancia, y del 14% en la presencia de infección ya establecida.

Por lo anterior, la adquisición del VIH en el periodo perinatal es de naturaleza multifactorial.

DIAGNOSTICO.

Hay varios factores a considerar en el diagnostico de VIH en niños; Un niño perinatalmente expuesto al VIH se considera infectado con la presencia de:

- 2 pruebas virológicas positivas en sangre (no del cordón umbilical):
- 2 cultivos de VIH positivos de sangre periférica y/o
- DNA VIH positivo o reacción de cadena de polimerasa (PCR) para RNA viral con 1 cultivo positivo.

Las pruebas deben efectuarse en 2 momentos diferentes con persistencia de positividad en niños no alimentados al seno materno.

Un niño nacido de una madre infectada con VIH se considera no infectado si las determinaciones virológicas son persistentemente negativas por mas de 4 meses de edad en ausencia de alimentación al seno materno.

Los niños nacidos de madres infectadas con VIH mantienen la seropositividad al VIH hasta por 18 meses, secundariamente al paso transplacentario de

anticuerpos maternos. Después de este período de tiempo, solo los niños infectados por VIH son seropositivos al mismo y se confirma su estado por inmunoensayo enzimático, inmunofluorescencia o por Western Blot.

En ausencia de hipogammaglobulinemia, los niños que reversion a ser seronegativos a anticuerpos anti-VIH después de los 12 meses de edad, no están infectados por VIH.

El diagnóstico temprano de un niño sospechoso debe llevarse a cabo en las primeras 48 hr de vida, por DNA HIV PCR o cultivo viral. Ambos métodos son muy sensitivos y específicos en determinar infección por VIH. La presencia de virus se determina por presencia de antígeno de superficie P24 o por medición de niveles de transcriptasa reversa después de 2 a 4 semanas de incubación. La prueba de DNA PCR es más rápida, menos laboriosa relativamente barata, y ha sido el método más popular de diagnóstico temprano. El HIV RNA PCR mide la presencia del virus en el plasma, es más caro que el HIV DNA PCR y generalmente no utilizado en diagnóstico temprano. Las mediciones de antígeno P24 en plasma no son recomendables en diagnóstico temprano por su baja sensibilidad²⁴.

MANEJO DE LA PACIENTE VIH (+) EMBARAZADA.

Es necesario la detección temprana de todas las pacientes embarazadas que sean VIH (+), ya que la respuesta a la terapia antiretroviral será mejor mientras más pronto se inicie, se recomienda iniciar la terapia específica antes de la semana 14 del embarazo, la terapia recomendada es con esquema a base de Zidovudina, Nevirapina y Lamivudina.

Es necesario la realización de una historia clínica extensa, con el objeto de determinar los factores de riesgo y de exposición al VIH, de ser posible el momento del contagio por VIH hasta la presencia de factores que pudieran ser de riesgo o complicar los tratamientos, teniendo en cuenta que en nuestra población no toda tiene acceso a los medicamentos y depende de los diversos servicios de salud para obtenerlos.

Con el fin de minimizar los factores de riesgo inherentes al momento del nacimiento, se recomienda realizar cesárea electiva a la semana 38 de gestación, además de que previamente a la cesárea hay que instaurar manejo específico el cual consiste en Zidovudina en infusión a dosis de 2 mg/kg, 1 hr antes de la cesárea, junto con una dosis de Nevirapina de 200 mg VO también 1 hr antes de la cesárea; y durante el tiempo quirúrgico es necesario mantener la infusión continua de Zidovudina a dosis de 1 mg/kg, el tiempo que dure el acto quirúrgico. La reanimación del recién nacido no implica mayores cambios que la que se realiza habitualmente en recién nacidos sanos²⁵.

MANEJO DEL NIÑO EXPUESTO AL VIH



Todos los niños nacidos de una madre infectada con VIH deben recibir un curso de 6 semanas de zidovudina por VO, a dosis de 2 mg/kg cada 6 hr, iniciando este manejo antes de las primeras 6 hr de vida. En el caso de recién nacidos que tengan contraindicado el inicio de la vía oral, se deberá instaurar el esquema de Zidovudina a dosis de 1.5 mg/kg cada 6 hr por vía intravenosa, cambiando esta a la vía oral en cuanto las condiciones del recién nacido lo permitan.

La alimentación al seno materno está contraindicada por el riesgo elevado de contagio que ella misma conlleva. Se recomienda asimismo la toma de biometría hemática completa y pruebas de función hepática completas, las cuales servirán de valores basales en la monitorización de posibles efectos secundarios en la terapia administrada.

Es necesario realizar pruebas serológicas al nacimiento consistentes en PCR, antígeno P24, Cultivo viral, IgG, IgM e IgA, ELISA y WB así como carga viral; misma que se recomienda repetir a los 3, 6, 9, 12 y 18 meses de vida. Esta monitorización nos permitirá identificar a aquellos pacientes que en inicio estuvieron expuestos al VIH y posteriormente serorevertieron su condición (paciente serorevertido) y a aquellos pacientes que hayan resultado con infección por VIH.

A las 6 semanas de edad se recomienda iniciar profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii*, usualmente con trimetoprim con sulfametoxazol, y continuarla mientras este pendiente la determinación virológica del niño, usualmente los niños reciben profilaxis de 4 a 6 meses; en el caso de que el niño este infectado, esta profilaxis deberá de recibirla hasta el año de edad²⁶.

EL NIÑO INFECTADO POR VIH.

Antes de la detección de infección por VIH en madres embarazadas, el diagnóstico de niños infectados se llevaba a cabo cuando presentaban síntomas de enfermedad, en ocasiones, los niños infectados usualmente eran el caso índice en la familia, contribuyendo a la sospecha de infección en la madre y del padre por consiguiente.

Frecuentemente se presentaba neumonía por *Pneumocystis carinii* en el primer año de vida en niños que se consideraban previamente sanos, lo que contribuía a la sospecha diagnóstica, o presentaban infecciones bacterianas graves recurrentes, mismos que obligaban a atención médica frecuente, hasta que el paciente presentaba hallazgos clínicos característicos de la infección por VIH.

Es necesario tener en cuenta que en el niño la infección progresa más rápido que en los adultos. Mientras la historia natural de la enfermedad en el adulto menciona un periodo libre de síntomas hasta de 10 años, en el niño esta progresión es mucho más rápida, asimismo la presentación clínica de un niño infectado es variable, la mayoría de los niños infectados progresa a inmunosupresión severa a los 7 u 8 años de edad, mientras tanto hay una disminución gradual de la inmunidad celular, manifestada principalmente por una disminución gradual en las cuentas de células CD4²⁷.

La sospecha de que un niño esté infectado por VIH se debe tener en aquellos pacientes que presenten una o varias de los siguientes antecedentes²⁸:

- Antecedentes de enfermedad respiratoria progresiva en los primeros 6 meses de vida, especialmente neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Detención en el desarrollo, tanto en peso como en talla.
- Pérdida de los logros a la edad del paciente.
- Diarrea crónica

- Infecciones bacterianas recurrentes: sinusitis, otitis media, neumonía, meningitis
- Candidiasis vaginal recurrente
- Hemorragias o epistaxis frecuentes
- Exantema o Dermatitis por VIH
- Cardiomiopatía por VIH
- Nefropatía por VIH
- Varicela recurrente o Herpes Zoster
- Candidiasis oral recurrente
- Infección diseminada por virus Herpes simplex recurrente
- Infección por micobacterias (complejo *Mycobacterium avium* o tuberculosis).
- Retinopatía por CMV
- Dermatitis por *Cándida*.

Durante el examen físico, es importante poner especial atención a los hallazgos clínicos que presente el paciente, especialmente:

- Linfadenopatía generalizada
- Hepatomegalia, esplenomegalia o ambas
- Glándulas parótidas agrandadas
- Aumento en el tamaño de la lengua
- Hematomas o petequias
- Retraso o retroceso en el neurodesarrollo
- Hiperreflexia, hiperespasticidad, rigidez, aumento del tono muscular
- Resequedad de mucosas
- Exantema papular eritematoso (Dermatitis por VIH)
- Herpes Zoster
- Eccema
- Dermatitis por *Cándida spp*
- Infecciones concurrentes
- Ulceras aftosas
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal o síndrome nefrótico

- Neumonitis intersticial o EPOC
- Hipocratismo digital

En relación a los hallazgos de laboratorio encontrados en los niños con infección por VIH, se encuentran:

- Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia
- Hipergammaglobulinemia (frecuente)
- Hipogammaglobulinemia (en enfermedad avanzada)
- No elevación de anticuerpos después de una vacuna
- Alergia a pruebas cutáneas
- Transaminasas y amilasa elevadas
- DHL elevada
- Rx tórax anormal
- Atrofia cerebral (TAC o RMN)
- CMV en orina
- Disminución de linfocitos CD4
- -1 año - 1750 cel/mm³
- 1-2 años - 1000 cel/mm³
- 2-6 años - 750 cel/mm³
- 6 o más - 500 cel/mm³
- Relación CD4/CD8 invertida.

En aquellos niños en los cuales se sospeche una infección por VIH, ya sea por antecedentes, cuadro clínico o exámenes de laboratorio, es necesario la realización de la historia clínica completa y detallada, en la cual se incluya un examen físico detallado, asimismo es recomendable hacer una evaluación de las subpoblaciones de células T, medición de carga viral y realización de exámenes de laboratorio adicionales; se debe incluir evaluación de la situación familiar y social de cada paciente, es recomendable hacer una evaluación adicional a los familiares, especialmente a los padres y hermanos²⁹.

Una vez con los resultados de los exámenes se puede clasificar al paciente de acuerdo a las siguientes categorías inmunológicas y clínicas³⁰.

Las categorías inmunológicas son:

Categoría inmune	Edad		
	Cel / mm ³ (%)	Cel / mm ³ (%)	Cel / mm ³ (%)
	Menores de 1 año	1-5 años	6-12 años
Categoría 1 No supresión	+ 1500 (+25)	+ 1000 (+25)	+ 500 (+25)
Categoría 2 Supresión moderada	750–1499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
Categoría 3 Supresión severa	-750 (-15)	-500 (-15)	-200 (-15)

Las categorías clínicas son:

1. N (No sintomática). Niños sin signos o síntomas como resultado de la infección por VIH o con solo una de las condiciones de la categoría A
2. A (levemente sintomática). Niños con 2 o más de las condiciones siguientes pero ninguna de las condiciones de las categorías B y C
 - Linfadenopatía (más de 0.5 cm. en más de 2 sitios o \geq 1 sitio pero bilateral)
 - Hepatomegalia
 - Dermatitis
 - Parotiditis
 - Infección de vías aéreas recurrentes o persistentes sinusitis u otitis media
3. B (Moderadamente sintomática). Niños con otras condiciones sintomáticas que A o C atribuidas a infección por VIH, incluyen pero no limitadas a:

- Anemia de menos de 8 g/dl, neutropenia de menos de 1000 / mm³ o trombocitopenia de menos de 100 mil por mm³ persistente por más de 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea persistente en niños de más de 6 meses
- Cardiomiopatía
- Infección por CMV
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por virus Herpes Simplex recurrente en más de 2 episodios al año
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus Herpes Simplex por más de 1 mes
- Herpes Zoster por más de 2 episodios o en más de 1 dermatoma
- Leiomiosarcoma
- Neumonía intersticial linfocítica o complejo de hiperplasia linfocítica pulmonar
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre persistente por más de 1 mes
- Toxoplasmosis después del mes de edad
- Varicela diseminada o complicada

4. C (severamente sintomática). Infecciones bacterianas severas, múltiples o recurrentes:

- Septicemia, neumonía, meningitis, osteoartritis, abscesos de órganos internos o cavidades (excepto otitis media aguda, piel superficial o mucosas o relacionado a catéteres)
- Candidiasis esofágica o pulmonar
- Coccidioidomicosis
- Criptococosis
- Criptosporidiosis
- Infección por CMV adquirida después de 1 mes de edad
- Encefalopatía en ausencia de otra enfermedad explicable

- Úlceras mucocutáneas por VHS de más de 1 mes
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS en niños de más de 1 mes
- Histoplasmosis diseminada
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma cerebral primario
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico
- Linfoma de células B o de fenotipo desconocido
- Tuberculosis diseminada o extrapulmonar
- Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Leucoencefalopatía progresiva multifocal
- Sepsis por *Salmonella* no tífica
- Toxoplasmosis cerebral en más de 1 mes
- Síndrome de desgaste en ausencia de otra enfermedad.

MANEJO ANTIRETROVIRAL.

A finales del año 2000 había 15 agentes antiretrovirales aprobados por la FDA, este número permite por sí mismo una enorme posibilidad de combinaciones, sin embargo el manejo antiretroviral debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con VIH, ya que requiere de un conocimiento profundo de las interacciones medicamentosas así como de la resistencia cruzada de los medicamentos, lo cual hace el tratamiento excesivamente complejo.

Los agentes antiretrovirales aprobados por la FDA tienen 3 mecanismos de acción diferentes: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa e inhibidores de proteasa, y a partir del 2003, los inhibidores de fusión.

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa son medicamentos que se incorporan al DNA del VIH y detienen la enzima transcriptasa reversa que es la que cambia el DNA en RNA:

- Zidovudina (AZT, ZDV), *Retrovir*
- Didanosina (ddI), *Videx*
- Zalcitabine (ddC), *Hivid*
- Stavudina (d4T), *Zerit*
- Lamivudina (3TC) *Epivir*
- Abacavir (ABC) *Ziagenavir*
- Amdoxobir (DAPD)
- Racivir

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa se incorporan a la enzima transcriptasa reversa impidiendo la conversión de RNA en DNA

- Nevirapine (NVP), *Viramune*
- Delavirine (DLV), *Rescriptor*
- Efavirenz (EFV), *Sustiva*

Los inhibidores de proteasa son medicamentos que evitan que la enzima proteasa corte las cadenas proteicas en pequeñas piezas que son necesarias para el ensamblaje de los nuevos viriones

- Saquinavir (SQV), *Invirase, Fortonase*
- Ritonavir (RTV), *Norvir*
- Indinavir (IDV), *Crixivan*
- Nelfinavir (NFV), *Viracept*
- Amprenavir (APV), *Agenerase*
- Atazanavir
- Tipranavir
- TMC-114
- RO033-4649

- Lopinavir/Ritonavir, *Kaletra*.

Los inhibidores de fusión fueron introducidos en el 2003, el Enfuvirtide (T-20) y el T-1249 y AMD-070. Enfuvirtide fue aprobado por la FDA el 13 de marzo de 2003, es un aminoácido lineal sintético de 36 péptidos, que inhibe la entrada del VIH-1 a las células huésped, bloqueando la conformación transitoria de la porción de fusión de la glicoproteína gp en la envoltura del VIH-1, el cual impide los cambios conformacionales requeridos para la fusión de las membranas virales y celulares³¹. Cuando se combina con otros agentes antiretrovirales esta indicado en el tratamiento de infección por VIH en aquellos pacientes en quienes otros tratamientos han fallado, aunque tiene algunas limitaciones: debe ser aplicada por vía subcutánea, cara y muy difícil de producir y manejar.

Se han realizado numerosos estudios acerca de cuando iniciar el manejo del paciente infectado, y la terapia antiretroviral actualmente se recomienda iniciarla a todos los pacientes desde el momento mismo del diagnóstico, ya que esto conlleva a una mejoría en el pronóstico.

Las combinaciones recomendadas en pediatría son las siguientes:

- Zidovudina + Lamivudina + Nelfinavir
- Zidovudina + Lamivudina + Ritonavir
- Stavudina + Didanosina + Nelfinavir
- Stavudina + Didanosina + Ritonavir
- Stavudina + Lamivudina + Nelfinavir
- Stavudina + Lamivudina + Ritonavir
- Zidovudina + Lamivudina + Nevirapine
- Stavudina + Lamivudina + Nevirapine
- Stavudina + Didanosina + Nevirapine
- Nelfinavir + Nevirapine + Zidovudina + Lamivudina
- Nelfinavir + Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina

Aunque hay que tener en cuenta que hay combinaciones prohibidas en pediatría, ya que aumentan la toxicidad de los medicamentos por efecto antagonista o por sobreposición:

- Zidovudina + Stavudina
- Didanosine + Zalcitabine
- Stavudina + Zalcitabine
- Zalcitabine + Lamivudina
- Monoterapias.

Cuando hay falla al tratamiento, es decir, cuando no hay disminución en la carga viral, no hay aumento de los linfocitos CD4 o hay empeoramiento en el estado clínico del paciente es necesario verificar si se está cumpliendo con la toma del medicamento, si el medicamento está a disponibilidad del paciente y si la dosificación es correcta, y sobre todo si hay buen apego al tratamiento. En esos casos es conveniente realizar estudios de resistencia a los medicamentos y cambiar la terapia antiretroviral por la que sí sea efectiva, asimismo se recomienda que cuando exista resistencia a alguno de los medicamentos, el cambio debe ser en todo el esquema completo, no solo a 1 antiretroviral.

Además del tratamiento antiretroviral específico, a los niños es necesario brindar apoyo adicional al niño infectado por VIH, especialmente en:

- **Aspecto nutricional:** es más frecuente de lo que se sospecha, la mayoría de los niños con VIH van a requerir de apoyo nutricional, además de que son comunes los desordenes gastrointestinales, lesiones orofaríngeas y caries dental, las cuales deben ser atendidas para garantizar un apoyo nutricional en todos los casos, se han reportado incluso anorexia, carencias nutricionales, pérdida de peso y detención en el desarrollo. Cuando está garantizado el apoyo nutricional, se debe dar una dieta alta en calorías y proteínas, cuidando extremadamente la limpieza de los alimentos para evitar infecciones gastrointestinales, pudiendo incluso utilizarse estimulantes del apetito y complementos nutricionales. Ocasionalmente es

necesario iniciar alimentación a través de sonda gástrica o gastrostomias dependiendo de las condiciones del paciente, así como en contadas ocasiones se utilizará nutrición parenteral total (NPT), siempre como último recurso.

- **Inmunizaciones:** Hay esquemas de inmunización recomendados en niños con VIH: en inmunización de rutina se debe incluir hepatitis B, DPT acelular y contra *Haemophilus influenzae*; la vacuna MMR no debe ser aplicada en aquellos niños en estadio 3 de categoría inmune CDC, por el riesgo de diseminación de los virus vivos atenuados, por la misma razón la vacuna contra varicela está contraindicada; se recomienda modificar el esquema de inmunización de la vacuna de polio oral con la vacuna de polio inactivada en el niño con VIH y en sus contactos; adicionalmente se recomienda inmunizaciones adicionales con la vacuna antineumococcica en niños de más de 2 años, asimismo de la vacuna anual contra la influenza se recomienda en niños de más de 6 meses de edad y a sus familiares.
- **Detección de tuberculosis:** Se recomienda una prueba anual contra TB en el paciente y en sus familiares cercanos. Se debe iniciar prueba de PPD con controles para evaluar probable anergia. Si el paciente es anérgico, se recomienda evaluación anual con Rx de tórax. El uso de la vacuna BCG no está contraindicado, aunque si está limitada a aplicarla en niños con peso adecuado al nacimiento, en niños prematuros hasta que alcancen 2,500 gr. de peso. La aplicación de la vacuna BCG no se ha asociado a infección diseminada por *Mycobacterium bovis*, aunque sí se recomienda no aplicarla en niños con enfermedad sintomática o con inmunosupresión severa.
- **Inmunización pasiva:** Si un niño con infección por VIH se expone a varicela, se recomienda iniciar inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela zoster intramuscular, dentro de las primeras 72 hr después de la exposición, a menos de que exista historia de varicela previamente en el paciente o se demuestra la presencia de anticuerpos protectores.
- **Manejo de infecciones oportunistas:** Estas cada vez son más frecuentes y van a requerir de un manejo específico en cada caso, la detección de estas debe ser acompañada de un gran índice de sospecha y muchas veces se recomienda realizar un screening completo a los pacientes con VIH con el fin de detectarlas a tiempo y de descartarlas de manera

adecuada, estas infecciones incluyen principalmente la neumonía por *Pneumocystis carinii*, infecciones fúngicas, vírales y micobacterianas, criptosporidiosis, toxoplasmosis, infecciones bacterianas recurrentes, encefalopatía por VIH, neumonitis linfoidea intersticial.

- **Otras manifestaciones clínicas del VIH:** en estas se incluyen las menos frecuentes como lo son la nefropatía por VIH, cardiomiopatía por VIH, así como las complicaciones hematológicas debidas a la misma infección o a la terapia antiretroviral misma.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

En 1982, un año después de las descripciones iniciales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en adultos, se describieron los primeros casos en niños³². En 1983 se reporta la primera observación de sarcoma de Kaposi cardiaco en un estudio de autopsia³³. Un año después Fink y colaboradores reportan complicaciones cardiovasculares "clínicamente no obstructivas"³⁴.

En 1985 Issenberg y cols³⁵ y Sherron y cols³⁶ utilizaron métodos no invasivos para delimitar las alteraciones cardiovasculares, reportando una gran variedad de anomalías en niños con infección por VIH, las cuales incluían disfunción ventricular izquierda y derecha, derrame pericárdico y endocarditis, además de alteraciones electrocardiográficas que incluían hipertrofia ventricular y alteraciones de la conducción; aunque las manifestaciones cardíacas específicas no fueron reportadas, sí se menciona que los cambios hipertroáficos en los niños son comunes y que la disfunción ventricular asintomática ocurre en un 74%.

Posteriormente Cohen reporta los primeros casos de cardiomiopatía dilatada fatal³⁷. También se ha reportado falla cardíaca congestiva, con cardiomiopatía dilatada y arteriopatía coronaria asociadas a casos fatales de infección por VIH en niños³⁸.

En 1989, Stewart y cols reportan que 20% de los niños con infección por VIH fueron diagnosticados con disfunción cardíaca sintomática³⁹. Un año después Grody y colaboradores demostraron que existe infección miocárdica directa por el VIH, por un mecanismo desconocido ya que en el miocito no existen receptores específicos CD4, la infección miocárdica causa muerte del miocito cardíaco, con o sin inflamación intersticial concomitante. lo que finalmente se ha sugerido como causa de la cardiomiopatía congestiva⁴⁰.

Klein y colaboradores⁴¹ del *Kaiser Permanent Northern California HMO*, realizaron un estudio prospectivo, observacional, monitorizando las asociaciones entre enfermedad coronaria, infección por VIH y utilización de

medicamentos inhibidores de proteasa, en la cual la incidencia de enfermedad coronaria era 2 veces mayor en pacientes infectados con VIH que en los no infectados, sin relación aparente con la toma de inhibidores de proteasa. Mary-Krause y colaboradores⁴² presentaron los resultados de un análisis de una base de datos de hospitales franceses con datos de más de 19,000 pacientes, en los cuales demuestran que el riesgo de presentar infarto al miocardio en pacientes infectados con VIH que toman inhibidores de proteasa es de 2 a 3 veces más alto que en la población en general.

Inicialmente en los niños, las alteraciones estructurales cardíacas no tenían una etiología clara, se atribuían a la enfermedad en sí misma, infecciones asociadas o a posibles efectos cardiotóxicos de los tratamientos más comunes, específicamente con Zidovudina, pero en 1992, Lipshultz y colaboradores encontraron que las anomalías progresivas del ventrículo izquierdo se presentan antes y después del tratamiento con zidovudina, comparando un grupo de niños (n=24) con infección sintomática por VIH inmediatamente antes de iniciar manejo y después de una media de 1.26 años de manejo con AZT, comparándolo con un grupo de niños con infección por VIH (n=27) sin haber recibido AZT y un grupo de niños normales (n=191), encontrando que comparados con los niños normales, los niños tratados con AZT presentaron dilatación ventricular izquierda progresiva y un incremento en el stress de la pared ventricular al final de la diástole, la dilatación y el stress estuvieron ambas significativamente elevadas antes y durante el tratamiento con zidovudina. El riesgo de adelgazamiento ventricular fue por debajo de lo normal antes del inicio de manejo con AZT ($P < 0.001$), después del tratamiento con AZT, se incrementó la masa ventricular ($P = 0.02$) e incrementó el stress en la pared ventricular ($P = 0.01$), la contractilidad ventricular permaneció sin alteraciones pero disminuyó la función ventricular ($P = 0.004$), sin encontrarse diferencias significativas al seguimiento de estos mismos parámetros en niños infectados con tratamiento con AZT y niños infectados sin tratamiento, con lo que concluyen que la dilatación ventricular progresiva se presenta en niños con infección sintomática por VIH, con hipertrofia compensatoria que sin embargo es inadecuada para mantener el stress sistólico ventricular en límites normales, con elevación progresiva de la poscarga ventricular secundaria a la dilatación

resultando en una disminución de la eficiencia ventricular, pero con conservación intrínseca de la contractilidad; la zidovudina no parece empeorar o aminorar estos cambios cardiacos⁴³.

Por otro lado, en 1995, Domanski y cols demostraron afección ventricular y cardiomiopatía dilatada como consecuencia del manejo con AZT y didanosine, reportan que niños con tratamiento con AZT tienen más compromiso en la función ventricular que aquellos que no fueron tratados con AZT ($P = 0.0001$), con riesgo de desarrollar cardiomiopatía de 8.4 veces mayor que en niños que nunca han tomado AZT (1.7 a 42.0 con IC 95%), hallazgos que no se encontraron con Didanosine⁴⁴.

Las alteraciones cardiacas subclínicas en niños con VIH son muy comunes, persistentes y frecuentemente progresivas de acuerdo a un reporte de un estudio multicentrico acerca de las complicaciones cardiacas y pulmonares de infección por VIH verticalmente transmitida: el P²C² HIV; el cual es un estudio prospectivo avalado por el National Heart, Lung, and Blood Institute, con el fin de describir los tipos y las incidencias de los desordenes cardiovasculares y pulmonares en niños con infección vertical por VIH, realizado en 5 centros clínicos de los EE.UU. Este estudio reporta encontrar cardiomiopatía dilatada común, persistente y usualmente progresiva con disminución de la contractilidad, dilatación ventricular e hipertrofia ventricular izquierda inapropiada (aumento de la masa de ventrículo izquierdo con disminución de su longitud y peso) en un seguimiento de dos años con una incidencia acumulada de 4.7 % (IC 95% 1.5 - 7.9) en niños hijos de madres VIH positivas (promedio= 2.1 años de edad).⁴⁵

La disminución en la función ventricular izquierda no se correlaciona con el estado inmunológico, por lo que se sugiere que las cuentas de linfocitos CD4 no son orientadoras en cuanto a la afectación de la función ventricular, mientras que el desarrollo de encefalopatía es una señal de una función ventricular disminuida; la dilatación ventricular izquierda esta relacionada con la presencia de anemia, aumento en la poscarga y/o efectos directos del virus al

miocardio, dando como resultado hipertrofia ventricular izquierda compensatoria⁴⁶.

En un seguimiento a 2 años en niños nacidos de madres infectadas por VIH, se encontró que un número importante de pacientes desarrolla enfermedad cardíaca con manifestaciones clínicas, aproximadamente el 10% de los niños infectados por VIH desarrollan datos de falla cardíaca congestiva o recibieron medicamentos cardiovasculares, adicionalmente 20% de los niños infectados por VIH desarrollan disminución de la función ventricular izquierda o dilatación ventricular izquierda, y estas alteraciones son puntos clínicos a considerar en disfunciones cardíacas importantes⁴⁷.

También se demostró que hay una alta prevalencia de anomalías ecocardiográficas en niños con VIH en estadios avanzados, muchas de ellas asintomáticas, habiendo un involucro autonómico (demostrado por aumento en el ritmo cardíaco y alteraciones en la maniobra de Valsalva) secundario a disautonomias y alteraciones parasimpáticas, independientemente de las alteraciones cardíacas, detectada por ecocardiografía y por síndromes neurológicos centrales y periféricos⁴⁸.

En el mismo estudio se realizó seguimiento a los 5 años de las mismas poblaciones, y sorprendentemente se encontró que en los pacientes infectados, las alteraciones cardíacas se presentaban en un 18% a 39%, asociadas con un alto riesgo de muerte y una frecuencia de mortalidad a un año del 52.5% (IC 95% 30.5 – 74.5), las alteraciones cardíacas se reportaron desde dilatación cardíaca asintomática hasta falla cardíaca congestiva severa, con riesgo relativo de muerte de 8.5 a 14.6 veces más elevado en 5 años⁴⁹. También se encontró disfunción ventricular izquierda en niños infectados y no infectados nacidos de madres con infección por VIH, estas alteraciones podrían estar relacionadas con el medio ambiente uterino, el cual podría ser el resultado de:

- La misma infección materna por VIH,
- Infecciones asociadas,

- Utilización de análogos nucleósidos maternos y postnatales u otros medicamentos,
- Nutrición materna,
- Anomalías placentarias,
- *Diferencias raciales y étnicas, y*
- Disfunción mitocondrial.

Posteriormente se midió la función cardiovascular cada 4 a 6 meses durante 5 años en una cohorte de 600 niños hijos de madre VIH (+), los cuales incluían 93 niños infectados y 463 no infectados (controles internos), asimismo se incluyó un grupo de control de 195 niños sanos hijos de madres no infectadas (controles externos), encontrando que los niños infectados tenían una tasa más alta de frecuencia cardiaca en todas las edades (diferencia media de 10 lpm, IC 95% 8 – 13) que en los controles internos. Al nacimiento, ambas cohortes presentaban disminución en la función ventricular izquierda similar, a los 8 meses la función ventricular fue similar en los controles internos y externos, mientras que en los niños infectados con VIH la función ventricular permaneció significativamente más baja que los controles en los primeros 20 meses de vida (diferencia media de los controles internos a los 8 meses de 3.7%, 2.3 – 5.1). La masa del ventrículo izquierdo fue similar al nacimiento en ambas cohortes, pero se encontró significativamente más alta en niños infectados con VIH de los 4 a los 30 meses de edad (diferencia media de 2.4 g a los 8 meses, 0.9 a 3.9), concluyendo que la infección vertical por VIH se asocia con alteraciones cardiovasculares persistentes identificables al nacimiento de manera temprana, independientemente si están o no infectados, los niños nacidos de madre VIH (+) tienen función cardiaca mas disminuida que otros niños, lo cual sugiere que es el ambiente intrauterino el que juega un rol importante en el posterior desarrollo de anomalías cardiovasculares⁵⁰.

Los niños con infección por VIH tipo 1 se pueden dividir en rápidamente progresores y no rápidamente progresores, basados en el estado de los signos y síntomas de cada paciente, la infección rápidamente progresiva se asocia con alteraciones cardiacas significativas en la función cardiaca y pulmonar:

aumento de la frecuencia respiratoria, aumento del ritmo cardiaco y un descenso en la función ventricular, de ahí que la monitorización de la función cardiaca es necesaria en todos los niños con VIH, independientemente de su estadio de progresión⁵¹.

Las anomalías cardiacas detectadas en niños con VIH son causa importante de mortalidad en estos niños, caracterizados por disminución en el trabajo sistólico del ventrículo izquierdo y como adelgazamiento de las paredes del mismo ventrículo, ambos tienen una contribución estadísticamente significativa en la predicción de la mortalidad en estos pacientes, independientemente de la inmunodeficiencia, la carga viral y la presencia de encefalopatía; las mediciones ecocardiográficas de la estructura y la función ventricular izquierda son guía importante de la progresión de la enfermedad siendo la fracción de acortamiento circunferencial y el adelgazamiento de la pared ventricular, resultaron ser factores de riesgo predictores de mortalidad independientemente de las cuentas de CD4 y de enfermedad neurológica ($p < 0.001$ y $p < 0.004$ respectivamente). Mientras que la función ventricular, la contractilidad y el acortamiento fraccional circunferencial, sirven para predecir la supervivencia, especialmente si se toma en cuenta que representa el fin de una serie de eventos, incluyendo la precarga, poscarga, ritmo cardiaco y contractilidad, todas estas afectadas en estos pacientes⁵².

En un análisis de morbi-mortalidad en niños con infección por VIH se encontró que las anomalías hemodinámicas y alteraciones en el ritmo cardiaco son frecuentes, notando que un 10% de los pacientes desarrollaban falla cardiaca congestiva fatal en un seguimiento a 3 años y que mientras más afecciones cardiacas se presentaban en los pacientes, estas se correlacionan de manera significativa con la presencia de encefalopatía⁵³, mientras que la detención en el crecimiento, la presencia de hepatitis, las cardiopatías, y la presencia de candidiasis oral persistente se han relacionado con menores supervivencias en niños con VIH⁵⁴, posteriormente se demostró que mientras se presenta mayor supervivencia, hay mayor riesgo de defunción por presentar síndrome de desgaste, encefalopatía, infección por complejo de *Mycobacterium avium*, y complicaciones cardiacas; que por complicaciones pulmonares⁵⁵.

Las mediciones ecocardiograficas aisladas pueden ser objeto de heterogeneidad y que mediciones subsecuentes en estudios repetidos proveen de datos más consistentes en la valoración individual en los niños con infección por VIH⁵⁶.

Finalmente se encontró que la utilidad del electrocardiograma es muy limitada en la identificación de alteraciones ventriculares, particularmente las hipertróficas, y que a todos los pacientes pediátricos se debe realizar estudios ecocardiográficos de valoración periódicamente, con el objeto de determinar su status inicial y detectar de manera oportuna las complicaciones cardiacas e instaurar los manejos convenientes de manera oportuna para mejorar la sobrevida⁵⁷.

En México en el 2001, Góngora-Biachi y cols realizaron un estudio a pacientes con diagnóstico de VIH, que acudían a consulta especializada, realizándoles estudios cardiológicos no invasivos a cada paciente: valoración clínica, electrocardiograma en reposo, Rx de tórax y ecocardiograma bidimensional. Estudiaron a 37 pacientes infectados, 3 (8%) mujeres y 34 (92%) hombres, con edad promedio del grupo de 34.8 (4 – 61) años. Los mecanismos de transmisión de los adultos fueron: 30 (81%) varones por practicas homo-bisexuales y 2 (6%) por practicas heterosexuales; en las mujeres los 3 casos fueron por practicas heterosexuales; hubo 2 casos pediátricos (6%) por transfusión. 27 pacientes (73%) se encontraban en etapa de SIDA. Las alteraciones cardiológicas se presentaron en 13/27 (48%, 12 adultos y 1 niño) pacientes con SIDA y en ninguno de los 10 pacientes en otros estadios de la enfermedad ($p < 0.001$). La alteración cardiológica más común fue la miopericarditis encontrándose en 7/13 (54%) pacientes, miocarditis en 3/13 (23%) pacientes y 1 caso de mioendocarditis, pancarditis y derrame pericárdico con 1/13 de cada uno (7.7%). De los 13 pacientes con alteraciones cardiológicas, 12 no tenían expresión clínica de ellas, presentó manifestaciones clínicas 1 paciente con derrame pericárdico, De los pacientes asintomáticos, 10 de ellos (77%) presentaban cambios en el electrocardiograma: alteraciones en el segmento ST-T (4 casos), bloqueo auriculoventricular (2 casos),

taquicardia sinusal (6 casos) y trastornos difusos de la repolarización (1 caso). En 3 pacientes se observó también cambios radiológicos: cardiomegalia (2 casos) y cardiomegalia más hipertensión venocapilar pulmonar (1 caso). Ninguna de las alteraciones cardiológicas se relacionó con infecciones oportunistas o neoplásicas relacionadas⁵⁸.

BIBLIOGRAFIA.

- ¹ Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men – New York City and California. *Morb Mortal Wkly Rep.* 30, 305-308 (1981)
- ² Masur H et al. An outbreak of community-acquired pneumocystis pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Eng J Med.* 305, 1431-38 (1981).
- ³ Francis DP, Curran JW, Essex M. Epidemic acquired immune deficiency syndrome: epidemiologic evidence for a transmissible agent. *J Natl Cancer Inst.* 71, 1-4 (1983)
- ⁴ Varmus H. Retroviruses. *Science* 240, 1427-1435 (1988)
- ⁵ Montagnier L. Historical essay. A history of HIV discovery. *Science* 298, 1727-28 (2002)
- ⁶ Gallo RC. Historical essay. The early years of HIV/AIDS. *Science* 298, 1728-30 (2002)
- ⁷ Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy. *Nat Med.* 8: 673-680 (2002).
- ⁸ Osmanov S et al. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquired Immune Defic Syndr.* 29: 184-90 (2002)
- ⁹ Clavel F et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233: 343-6 (1986)
- ¹⁰ Gao F et al. Origin of the HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397, 436-441 (1999)
- ¹¹ Situación de la epidemia del SIDA, diciembre de 2003, ONUSIDA/OMS.
- ¹² The World Health Report 2000, WHO
- ¹³ Dirección General de Estadística e Informática. Información procesada sobre mortalidad por SIDA 1988-1998. Secretaría de Salud.
- ¹⁴ Dirección General de Epidemiología (DGE). Registro Nacional de Casos de SIDA. Secretaría de Salud. Datos al 1 de noviembre del 2003.
- ¹⁵ Magis-Rodríguez Carlos, Bravo-García Enrique, y Rivera-Reyes Pilar. "EL SIDA en México en el año 2000". En: La respuesta mexicana al SIDA: Mejores Prácticas. Editores: Uribe Zúñiga Patricia y Magis-Rodríguez Carlos. Serie Ángulos del SIDA. Primera edición. México, diciembre de 2000.

¹⁶ Dirección General de Epidemiología (DGE). Encuestas Centinela. Secretaría de Salud.

¹⁷ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Mortalidad 2001.

¹⁸ Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, et al. Maternal virus load during pregnancy and the mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the french perinatal cohort studies. *J Infect Dis.* 1997; 175: 172-175

¹⁹ Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1246-1247.

²⁰ Kunh L, Thea DM, Steketee RW, et al. Preterm delivery and risks of intrauterine and intrapartum HIV transmission. In: Program and abstracts of the fifth Conference of Retroviruses and Opportunistic infections; February 1998; Chicago, Ill. Abstract 243.

²¹ Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child: the Women and Infants Transmission Study. *N Eng J Med* 1996; 334: 1617-23

²² Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996; 335: 1621-1629.

²³ Despina G, Contopoulos-Loannidis JP, Ioannidis PA: Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: A meta-analysis. *J Acquir Imm Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 126-135.

²⁴ American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Red Book: 1997 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 24th ed. Library of Congress, American Academy of pediatrics; 1997.

²⁵ Servicio de Infectología e inmunología perinatal, Instituto Nacional de Perinatología. México DF, 2004.

²⁶ Working Group On Antiretroviral Therapy And Medical Management Of HIV Infected Children. *Guidelines For The Use Of Antiretroviral Agents In Pediatric HIV Infection.* National Pediatric And Family HIV Resource Center and Health Resources and Services Administration; April 15, 1999: 1 50.

-
- ²⁷ Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children; an analysis from The pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics*. 1996; 97: 710-16.
- ²⁸ Blanche S, Tardieu M, Duliege A et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child*. 1990; 144: 1210-1215.
- ²⁹ Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, et al. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 1995; 95: 657-663.
- ³⁰ Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1994; 43(RR-12): 1-10.
- ³¹ Lazenari JP, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003
- ³² Centers of Disease Control. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants: New York, New Jersey, California. *MMWR* 1982; 31: 665-667.
- ³³ Autran BR, Gorin I, Leibovsitch M. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi sarcoma and Whipple disease. *Lancet*. 1983, 1: 757-768.
- ³⁴ Fink L, Reichel N. Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 1161-3
- ³⁵ Issenberg HJ, Charytan M, Rubinstein A. Cardiac involvement in children with acquired immune deficiency. *Proc Am Acad Pediatr*. 1985; 710.
- ³⁶ Sherron P, Pickoff AS et al. Echocardiographic evaluation of myocardial function in pediatric AIDS patients. *Abs Am Acad Pediatr*. 1985; 710.
- ³⁷ Cohen IS, et al. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1986; 15: 628-30.
- ³⁸ Joshi VV, Gadol C. Dilated cardiomyopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome: a pathologic study of five cases. *Hum pathol*. 1988; 19: 69.
- ³⁹ Stewart JM, et al. Symptomatic cardiac dysfunction in children with human immunodeficiency virus infection. *Am Heart J*. 1989; 117: 140

⁴⁰ Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 203-206.

⁴¹ Klein D, Hurley L, Sorel M, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease among HIV positive patients - follow-up through June 2000. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 655.

Available at:

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/655.htm>

⁴² Mary-Krause M, Cotte L, Partisani M, Simon A, Costagliola D. Impact of treatment with protease inhibitor (PI) on myocardial infarction (MI) occurrence in HIV-infected men. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 657. Available at:

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/657.htm>

⁴³ Lipshultz SE, et al. Cardiac structure and function in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1260-65.

⁴⁴ Domanski MJ et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 1995; 127: 137-46

⁴⁵ The P²C² HIV Study Group. The pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted human immunodeficiency virus (P²C² HIV) infection study: Design and methods. *J Clin Epidemiology.* 1996; 49: 1285-94.

⁴⁶ Lipshultz SE et al. Left Ventricular Structure and Function in children infected with human immunodeficiency virus. The prospective P²C² HIV multicenter study. *Circulation.* 1998; 97: 1246-56.

⁴⁷ Starc TJ, Lipshultz SE et al. Cardiac Complications in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatrics.* 1999; 104: 2, e14. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/2/e14>

⁴⁸ Plein D, et al. Cardiac and autonomic evaluation in a pediatric population with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol.* 1999; 22: 33-36.

-
- ⁴⁹ Starc TJ, Lipshultz SE et al. Incidence of cardiac abnormalities in children with human immunodeficiency virus infection. The prospective P²C² HIV study. *J Pediatr.* 2002; 141: 327-35.
- ⁵⁰ Lipshultz SE et al. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P²C² HIV): a cohort study. *Lancet.* 2002; 360: 368-73
- ⁵¹ Shearer WT, Lipshultz SE et al. Alterations in Cardiac and Pulmonary Function in Pediatric Rapid Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease Progressors. *Pediatrics.* 2000; 105: 1, e9. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e9>
- ⁵² Lipshultz SE, Easley KA. Cardiac Dysfunction and Mortality in HIV Infected Children. The Prospective P²C² HIV Multicenter Study. *Circulation.* 2000; 102: 1542-1548.
- ⁵³ Luginbuhl LM, et al. Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. *JAMA.* 1993; 269: 2869-75.
- ⁵⁴ Toba et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet.* 1992; 339: 1249-53.
- ⁵⁵ Langston C, et al. Human immunodeficiency virus-related mortality in infants and children: data from the pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted HIV (P²C²) study. *Pediatrics.* 2001; 107: 328-338.
- ⁵⁶ Lipshultz SE et al. Reliability of Multicenter Pediatric Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Structure and Function. The Prospective P²C² HIV Study. *Circulation.* 2001; 104: 310-316.
- ⁵⁷ Rivenes SM et al. Usefulness of the pediatric electrocardiogram in detecting left ventricular hypertrophy: Results from the prospective pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted HIV infection (P²C² HIV) multicenter study. *Am Heart J.* 2003; 145: 716-23.
- ⁵⁸ Góngora-Bianchi et al. Manifestaciones cardiacas en pacientes con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Biomed* 2001; 12: 232-235.

