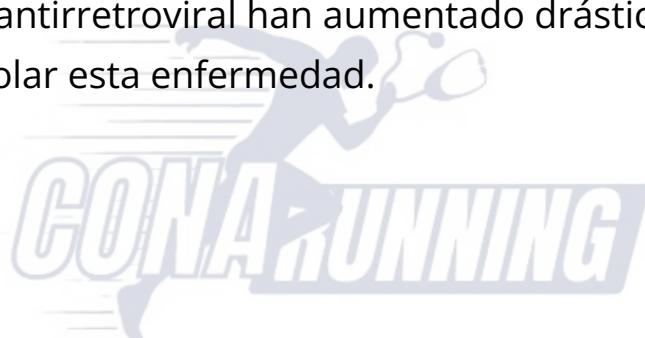


VIH y SIDA en Pediatría

Los avances en investigación y tratamiento han transformado la infección por VIH en niños. Desde 2000 hasta 2015, las nuevas infecciones en menores de 14 años disminuyeron un 70%, principalmente gracias al tratamiento antirretroviral de mujeres embarazadas. Sin embargo, el 70% de los casos pediátricos se concentra en África subsahariana, donde la enfermedad mantiene un impacto devastador.

La progresión de la enfermedad es más rápida en niños que en adultos, con hasta la mitad de los lactantes no tratados falleciendo en los primeros 2 años. Esta evolución acelerada se correlaciona con cargas virales más elevadas y una depleción más rápida de linfocitos CD4. El diagnóstico preciso y el inicio temprano de terapia antirretroviral han aumentado drásticamente la capacidad para prevenir y controlar esta enfermedad.



Estructura y Biología del VIH

Características del Virus

El VIH-1 y VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae. El genoma viral contiene dos copias de ARN monocatenario de 9,2 kb. Las regiones principales incluyen GAG (proteínas del núcleo), POL (enzimas víricas) y ENV (proteínas de envoltura). Las proteínas reguladoras como tat, rev, nef, vpr, vif y vpu participan en la replicación y liberación viral.

Mecanismo de Infección

El tropismo celular está determinado por la glucoproteína de envoltura (Env), compuesta por gp120 y gp41. El virus se une selectivamente a células CD4+, principalmente linfocitos T colaboradores y macrófagos. Los correceptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 son esenciales para la fusión viral y entrada celular.

Ciclo Replicativo del VIH

Tras la unión vírica, la gp120 y CD4 experimentan cambios conformatacionales permitiendo la fusión con la membrana celular. El ARN vírico entra al citoplasma donde la transcriptasa inversa crea ADN viral bícatenario. Este proceso es propenso a errores, generando amplia variación genética incluso en un solo paciente.



Entrada Viral

Unión a CD4 y correceptores, fusión de membranas

Transcripción Inversa

Conversión de ARN viral a ADN bícatenario



Integración

Incorporación al ADN cromosómico del huésped

Ensamblaje

Producción y liberación de nuevos viriones

El ADN circular se transporta al núcleo e integra en el cromosoma del huésped mediante la integrasa viral, formando el provirus. Este puede permanecer latente durante períodos prolongados, dificultando su erradicación. Los linfocitos T CD4+ infectados que revierten a estado de memoria en reposo constituyen el reservorio latente del VIH.

Epidemiología Global y Regional

En 2015, la OMS estimaba 1,8 millones de niños menores de 15 años infectados globalmente, con 150.000 nuevas infecciones anuales. El 80% de estas infecciones ocurrieron en África subsahariana. Estas tendencias reflejan la expansión de medidas preventivas para transmisión perinatal, aunque aún se producen 110.000 muertes anuales en este grupo etario.

1.8M

Niños Infectados

Menores de 15 años viviendo con VIH en 2015

70%

Reducción

Disminución de nuevas infecciones desde 2000

16.5M

Huérfanos

Niños que perdieron uno o ambos padres por SIDA

En Estados Unidos, aproximadamente 11.700 niños, adolescentes y adultos jóvenes vivían con infección perinatal en 2014. Los casos pediátricos de SIDA aumentaron hasta 1992, reduciéndose después más del 95% gracias al cribado prenatal y tratamiento antirretroviral. Entre 2009-2013 nacieron 497 lactantes con infección perinatal en Puerto Rico y Estados Unidos.

Transmisión Vertical: Madre a Hijo

La transmisión vertical es la principal vía de infección pediátrica. Las tasas varían según recursos: 12-30% en países desarrollados sin tratamiento, 25-52% en África y Haití. El tratamiento perinatal con antirretrovirales ha reducido estas tasas a menos del 2%.

La transmisión puede ocurrir en tres momentos: intraútero (20-30% de casos), intraparto (70-80% de casos) o posparto mediante lactancia materna (hasta 40% en países en desarrollo). El riesgo aumenta significativamente durante la primoinfección materna.

Intraútero

Principalmente al final de la gestación por microtransfusiones fetomaternas.
Representa 20-30% de transmisiones.

Posparto

A través de lactancia materna. Riesgo 9-16% en infección crónica, 29-53% en primoinfección.

Intraparto

Durante el parto por exposición a sangre y secreciones cervicovaginales. Representa 70-80% de transmisiones.

Factores de Riesgo en Transmisión Perinatal

Varios factores influyen en la frecuencia de transmisión vertical. La variable más decisiva es el grado de viremia materna: las probabilidades de transmisión se duplican por cada log10 de aumento en la carga viral al momento del parto. La transmisión es infrecuente (0,1% o menos) con viremias maternas menores de 50 copias/ml.

Carga Viral Materna

1

Factor más decisivo. Transmisión se duplica por cada log10 de aumento. Mínima con <50 copias/ml.

Parto Prematuro

2

Gestación menor de 34 semanas aumenta significativamente el riesgo de transmisión.

Recuento CD4 Bajo

3

Recuento prenatal materno bajo se asocia con mayor transmisión vertical.

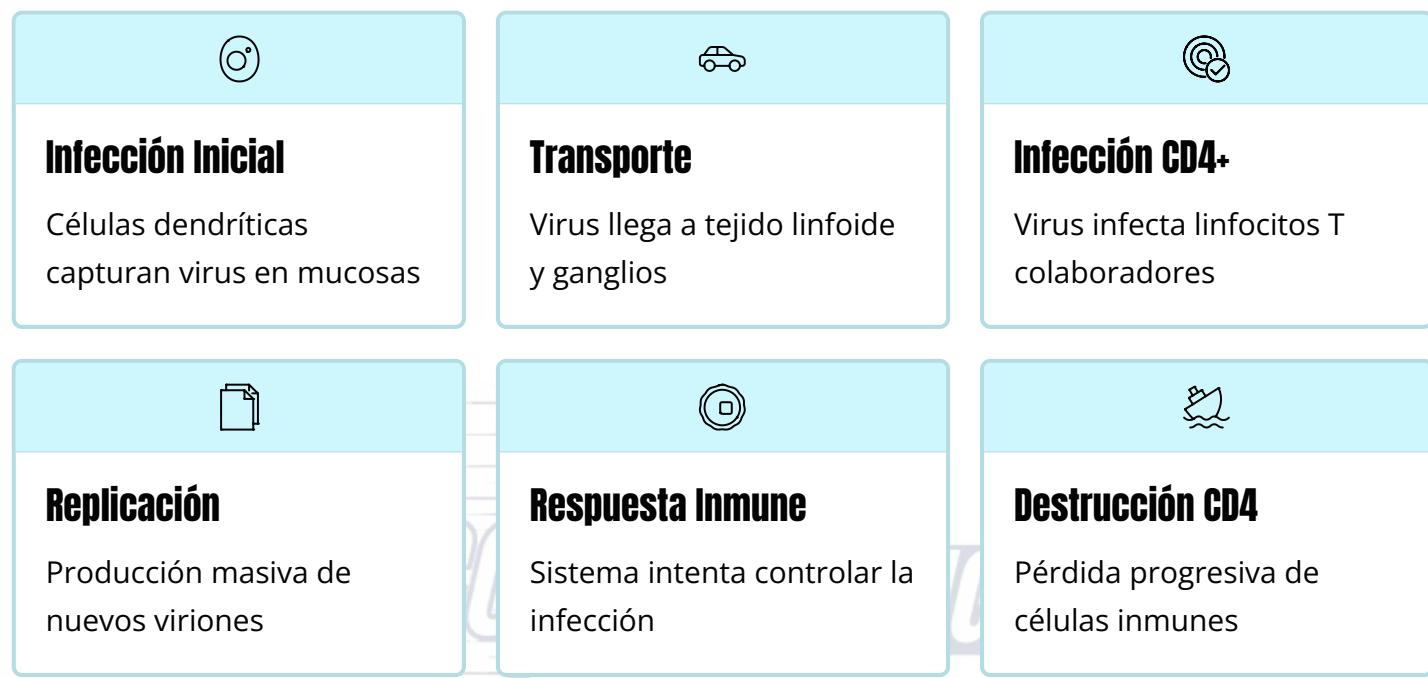
Cesárea Programada

4

Disminuye transmisión 87% con zidovudina. Beneficio inapreciable si carga viral <1.000 copias/ml.

Patogenia: Impacto en el Sistema Inmunitario

La infección por VIH afecta la homeostasis del sistema inmunitario. La infección inicial suele ser causada por cantidades bajas de un solo virus. Las células dendríticas son las primeras infectadas en mucosas, transportando el virus al tejido linfoide donde infecta selectivamente células CD4+.



La replicación viral alcanza un umbral a las 3-6 semanas post-contagio, produciendo viremia plasmática explosiva. En adultos, esto causa el síndrome retroviral agudo (50-70% de casos) con síntomas pseudogripiales. Se establece respuesta inmunitaria celular y humoral en 2-4 meses, disminuyendo la carga viral sustancialmente.

Manifestaciones Clínicas en Pediatría

Las manifestaciones clínicas varían ampliamente entre lactantes, niños y adolescentes. En la mayoría de lactantes, la exploración física es normal al nacer. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, o inespecíficos como retraso del crecimiento, diarrea crónica o candidiasis oral.

Infecciones Recurrentes

Infecciones bacterianas recidivantes, más comunes en niños que adultos.

Incluyen bacteriemia, sepsis y neumonía.

Neumonitis Intersticial

NIL presente en 25% de casos. Proceso crónico con patrón reticulonodular difuso en radiografía.

Tumefacción Parotídea

Hinchazón crónica de parótida asociada con progresión más lenta de la enfermedad.

Los síntomas más comunes en niños incluyen infecciones bacterianas recidivantes, tumefacción parotídea crónica, neumonitis intersticial linfoide y deterioro neurológico progresivo de inicio precoz. La hinchazón crónica de parótida y NIL se asocian con progresión más lenta de la enfermedad.

Infecciones Oportunistas Principales

Las infecciones oportunistas se presentan en niños con depresión grave de CD4. En adultos representan reactivación de infección latente, pero en niños pequeños suelen ser primoinfecciones con evolución más fulminante debido a déficit de inmunidad previa.

Neumonía por Pneumocystis

1

Infección oportunista más común en población pediátrica. Incidencia máxima entre 3-6 meses. Presentación clásica: fiebre, taquipnea, disnea e hipoxemia marcada. Tratamiento: TMP-SMX con corticoides en casos moderados-graves.

Complejo Mycobacterium Avium

2

Enfermedad diseminada en inmunosupresión grave. Incidencia 10% en niños >6 años con CD4 <100/ μ l sin TAR. Síntomas: fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración nocturna. Tratamiento: claritromicina o azitromicina más etambutol.

Candidiasis

3

Infección micótica más frecuente. Candidiasis oral responde a nistatina o fluconazol. Esofágica en 20% con CD4 grave: anorexia, disfagia, vómitos, fiebre. Tratamiento: fluconazol oral 7-14 días.

Infecciones Parasitarias

4

Cryptosporidiosis y microsporidiosis intestinales causan diarrea crónica grave en CD4 bajos, provocando desnutrición. Tratamiento: nitazoxanida para cryptosporidios, albendazol para microsporidios. TARGA es fundamental para eliminar infección.

Afectación del Sistema Nervioso Central

La incidencia de afectación del SNC es del 50-90% en países con escasos recursos, pero mucho menor en países desarrollados. La mediana de edad al inicio es 19 meses. La afectación varía desde retraso sutil del desarrollo hasta encefalopatía progresiva con pérdida de hitos, deterioro cognitivo, microcefalia adquirida y disfunción motora simétrica.

Manifestaciones Neurológicas

- Retraso o pérdida de hitos del desarrollo
- Deterioro cognitivo progresivo
- Microcefalia adquirida
- Disfunción motora simétrica
- Apatía, espasticidad, hiperreflexia
- Trastornos de la marcha
- Pérdida de lenguaje y habilidades motoras

Desde la aparición del TARGA, la incidencia de encefalopatía disminuyó drásticamente a 0,08% en 2006. Sin embargo, aparecen manifestaciones sutiles en adolescentes y adultos jóvenes: déficits cognitivos, problemas de atención y trastornos psiquiátricos.

Las anomalías en neuroimagen incluyen atrofia cerebral (85% con síntomas neurológicos), ventriculomegalia, calcificaciones de ganglios basales y leucomalacia. Los signos neurológicos focales y crisis comiciales son infrecuentes e implican otros procesos: tumores del SNC, infección oportunista o ictus.

Diagnóstico en Lactantes y Niños

Todos los lactantes de madres infectadas dan positivo en anticuerpos al nacer por transferencia pasiva materna. La mayoría pierde estos anticuerpos entre 6-18 meses (seroconversores). Una pequeña parte mantiene anticuerpos positivos hasta 24 meses, por lo que IgG anti-VIH no es válida para diagnóstico definitivo en menores de esa edad.

01

Pruebas Virológicas

PCR para ADN o ARN del VIH son más útiles en lactantes. Permiten diagnóstico definitivo en mayoría de lactantes infectados a 1-4 meses.

03

Confirmación Diagnóstica

Dos pruebas virológicas positivas en muestras distintas establecen diagnóstico. Una prueba positiva requiere confirmación inmediata.

02

Calendario de Pruebas

Primera prueba a 12-24 horas de vida (lactantes alto riesgo). Pruebas adicionales: 2-3 semanas, 4-8 semanas y 4-6 meses de vida.

04

Exclusión de Infección

Dos o más pruebas virológicas negativas (una >14 días, otra >4 semanas) o prueba anticuerpos negativa a 6 meses en lactantes no amamantados.

A los 4 meses, la PCR del VIH identifica todos los lactantes infectados que no toman leche materna. Casi 40% de recién nacidos infectados tiene pruebas positivas en primeros 2 días, más del 90% es positivo a las 2 semanas.

Tratamiento Antirretroviral: Principios Fundamentales

El tratamiento actual no erradica el virus ni cura al paciente, solo suprime el virus durante períodos prolongados transformando la enfermedad en proceso crónico. Las decisiones sobre TAR se basan en magnitud de replicación viral (carga viral), recuento o porcentaje de linfocitos CD4 y situación clínica.



Supresión Viral

La replicación ininterrumpida del VIH causa destrucción del sistema inmunitario y progresión hacia SIDA.



Marcadores Predictivos

Carga viral predice velocidad de progresión. CD4 refleja riesgo de infecciones oportunistas.



Terapia Combinada

TARGA con ≥ 3 fármacos de dos mecanismos diferentes debe ser pauta inicial.



Objetivo Terapéutico

Supresión sostenida de multiplicación del VIH hasta nivel no detectable.



Prevención Resistencias

Tratamiento combinado potente restringe selección de mutantes resistentes.



Adherencia Crucial

Cumplimiento del régimen complejo es fundamental para resultado exitoso.

Clases de Fármacos Antirretrovirales

En enero de 2019, la FDA aprobó 20 fármacos individuales del TAR con 21 comprimidos de fórmulas combinadas, más dos potenciadores farmacocinéticos. De estos, 19 fueron aprobados para población pediátrica, muchos disponibles en solución líquida, polvo o pequeños comprimidos.

ITIN



Inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos/nucleotídisos. Actúan como finalizadores de cadena bloqueando síntesis de ADN vírico.

ITINN



Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos. Se adhieren a la enzima produciendo cambio conformacional.

IP



Inhibidores de proteasa. Se unen al sitio de escisión de polipéptidos virales, impidiendo producción de viriones infecciosos.

Inhibidores Entrada



Enfuvirtida (fusión) y maraviroc (CCR5) impiden entrada del virus en linfocitos CD4.

INSTI



Inhibidores de integrasa. Raltegravir, dolutegravir, elvitegravir, bictegravir bloquean incorporación del genoma viral al ADN.

Las combinaciones de tres fármacos consisten en columna vertebral de dos ITIN (uno análogo de timidina o tenofovir, más uno no análogo de timidina) añadido a IP potenciado con ritonavir, ITINN o INSTI. Esta estrategia puede producir supresión viral a largo plazo.

Prevención de la Transmisión Perinatal

La interrupción de transmisión perinatal mediante tratamiento antirretroviral ha sido uno de los mayores logros en investigación del VIH. El TARGA materno disminuyó la transmisión perinatal a menos del 2%, y a menos del 1% si la carga viral era menor de 1.000 copias/ml al momento del parto.

TARGA Materno

Todas las gestantes VIH+ deben recibir TARGA independientemente de carga viral o CD4 durante embarazo.

Profilaxis Neonatal

Todos los lactantes de madres infectadas reciben profilaxis con zidovudina durante 6 semanas (4 semanas en bajo riesgo).

Terapia Adicional

Considerar TAR adicional si riesgo alto:
madre sin TAR, carga viral detectable >1.000 copias/ml, o diagnóstico desconocido.

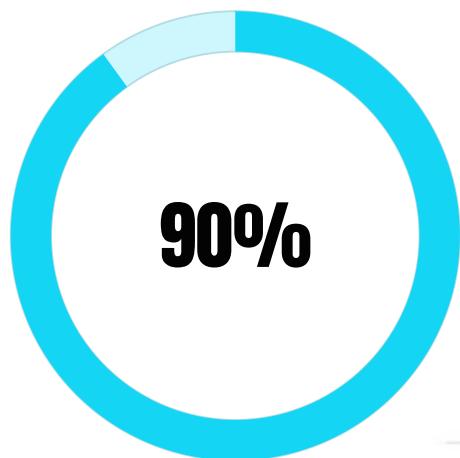
Cesárea Programada

A 38 semanas si carga viral >1.000 copias/ml al final de gestación para reducir aún más transmisión vertical.

La cesárea programada combinada con zidovudina redujo transmisión en 87%. Sin embargo, estos datos son previos al TARGA, y el beneficio adicional de cesárea es inapreciable en gestantes con carga viral <1.000 copias/ml. En países con recursos limitados, la OMS recomienda lactancia materna exclusiva durante 6 meses con TARGA materno continuo.

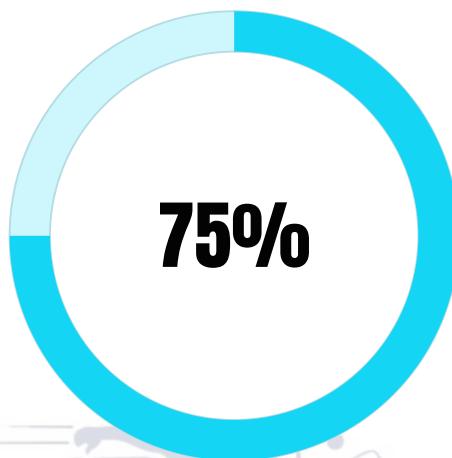
Pronóstico y Perspectivas Futuras

La mejor comprensión de la patogenia y disponibilidad de fármacos más eficaces han modificado considerablemente el pronóstico. Cuanto antes se instaure el TARGA, mejor será el pronóstico. Desde mediados de los años 90, las tasas de mortalidad en niños infectados perinatalmente han disminuido más del 90%.



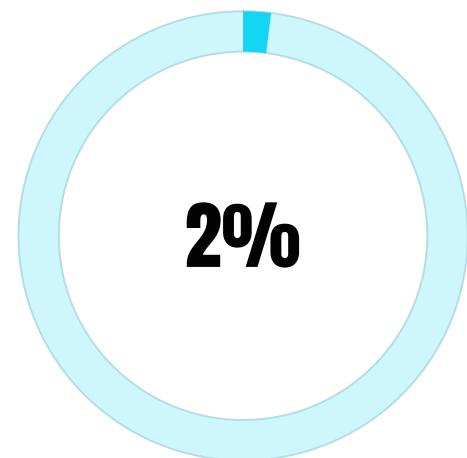
Reducción Mortalidad

Disminución de tasas de mortalidad desde aparición del TARGA



Supervivencia Mejorada

Reducción del riesgo de mortalidad incluso en países con recursos limitados



Transmisión Perinatal

Tasa actual de transmisión con TARGA materno adecuado

El mejor indicador pronóstico individual es la supresión mantenida de carga viral plasmática y normalización del recuento de linfocitos CD4+. Con supresión virológica sostenida y función inmunológica mantenida, la esperanza de vida es bastante buena. Para adultos y adolescentes que adquieren VIH, un TARGA eficaz puede restablecer la esperanza de vida a nivel casi normal.

Los niños con infecciones oportunistas, encefalopatía o síndrome de emaciación tienen el peor pronóstico. Sin embargo, muchos niños infectados perinatalmente sobreviven hasta adolescencia o edad adulta. El desafío actual incluye manejo de efectos a largo plazo del tratamiento, adherencia terapéutica de por vida y transición exitosa a cuidado adulto.